

**Der Einfluß der Na^+ - und K^+ -Konzentrationen
in den Konservierungslösungen
auf den Elektrolyt- und Energiestoffwechsel
des Rattenmyocards während Konservierung
und nach Wiederbelebung**

Farid Ghussen

1974

Aus der Abteilung für Herzchirurgie
an der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Vorstand: Professor Dr. med. W. Klinner)

Der Einfluß

der Na^+ - und K^+ -Konzentrationen in den Konservierungslösungen
auf den Elektrolyt- und Energiestoffwechsel des Rattenmyocards
während Konservierung und nach Wiederbelebung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Farid G h u s s e n

München

1974



Berichterstatter : Prof. Dr. F. Sebening

Mitberichterstatter : Prof. Dr. W. Klinner

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 2.7.1974

INHALT

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. THEORIE	2
1. Versuchsmethode und Messungstechnik	2
2. Messungstechnik	3
3. Messungstechnik	4
4. Messungstechnik	5
5. Messungstechnik	6
6. Messungstechnik	7
7. Messungstechnik	8
8. Messungstechnik	9
9. Messungstechnik	10
10. Messungstechnik	11
11. Messungstechnik	12
12. Messungstechnik	13
13. Messungstechnik	14
14. Messungstechnik	15
15. Messungstechnik	16
16. Messungstechnik	17
17. Messungstechnik	18
18. Messungstechnik	19
19. Messungstechnik	20
20. Messungstechnik	21
21. Messungstechnik	22
22. Messungstechnik	23
23. Messungstechnik	24
24. Messungstechnik	25
25. Messungstechnik	26
26. Messungstechnik	27
27. Messungstechnik	28
28. Messungstechnik	29
29. Messungstechnik	30
30. Messungstechnik	31
31. Messungstechnik	32
32. Messungstechnik	33
33. Messungstechnik	34
34. Messungstechnik	35
35. Messungstechnik	36
36. Messungstechnik	37
37. Messungstechnik	38
38. Messungstechnik	39
39. Messungstechnik	40
40. Messungstechnik	41
41. Messungstechnik	42
42. Messungstechnik	43
43. Messungstechnik	44
44. Messungstechnik	45
45. Messungstechnik	46
46. Messungstechnik	47
47. Messungstechnik	48
48. Messungstechnik	49
49. Messungstechnik	50
50. Messungstechnik	51
51. Messungstechnik	52
52. Messungstechnik	53
53. Messungstechnik	54
54. Messungstechnik	55
55. Messungstechnik	56
56. Messungstechnik	57
57. Messungstechnik	58
58. Messungstechnik	59
59. Messungstechnik	60
60. Messungstechnik	61
61. Messungstechnik	62
62. Messungstechnik	63
63. Messungstechnik	64
64. Messungstechnik	65
65. Messungstechnik	66
66. Messungstechnik	67
67. Messungstechnik	68
68. Messungstechnik	69
69. Messungstechnik	70
70. Messungstechnik	71
71. Messungstechnik	72
72. Messungstechnik	73
73. Messungstechnik	74
74. Messungstechnik	75
75. Messungstechnik	76
76. Messungstechnik	77
77. Messungstechnik	78
78. Messungstechnik	79
79. Messungstechnik	80
80. Messungstechnik	81
81. Messungstechnik	82
82. Messungstechnik	83
83. Messungstechnik	84
84. Messungstechnik	85
85. Messungstechnik	86
86. Messungstechnik	87
87. Messungstechnik	88
88. Messungstechnik	89
89. Messungstechnik	90
90. Messungstechnik	91
91. Messungstechnik	92
92. Messungstechnik	93
93. Messungstechnik	94
94. Messungstechnik	95
95. Messungstechnik	96
96. Messungstechnik	97
97. Messungstechnik	98
98. Messungstechnik	99
99. Messungstechnik	100

Meinem Schwiegervater

H. v. Heinemann

gewidmet

I N H A L T

	<u>Seite</u>
A. E I N L E I T U N G	1
B. M E T H O D I K	4
I. Versuchstiere und Operationstechnik	4
II. Konservierungsmethoden	4
III. Wiederbelebung durch parabiologische Perfusion	5
IV. Bestimmungsmethoden	7
a. Elektrolyte und Wasser	
b. Metabolite	
V. Einteilung in Versuchsgruppen	8
VI. Statistik	9
C. E R G E B N I S S E	10
I. Stoffwechselstatus nach hypothermer Konser- vierung	10
a. Elektrolyt- und Wassergehalte des Myocards	
b. Metabolite	
II. Erholung der konservierten Herzen	17
a. Elektrolyt- und Wassergehalte	
b. Metabolite	
D. D I S K U S S I O N	29
I. Stoffwechselstatus nach hypothermer Konser- vierung	29
a. Der Energiestoffwechsel	
b. Die Elektrolytveränderungen	
II. Die Erholungsfähigkeit der konservierten Herzen	34
a. Die Fähigkeit zur Resynthese von KrP und ATP	
b. Die Normalisierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts	
III. Metabolitveränderungen in Beziehung zu Elektro- lyt- und Wasserhaushalt	40
IV. Bewertung der Methode	43

E. ZUSAMMENFASSUNG

45

F. LITERATUR

47

G. LEBENS LAUF

57

1.	Einleitung	57
2.	Lebenslauf	58
3.	Lebenslauf	59
4.	Lebenslauf	60
5.	Lebenslauf	61
6.	Lebenslauf	62
7.	Lebenslauf	63
8.	Lebenslauf	64
9.	Lebenslauf	65
10.	Lebenslauf	66
11.	Lebenslauf	67
12.	Lebenslauf	68
13.	Lebenslauf	69
14.	Lebenslauf	70
15.	Lebenslauf	71
16.	Lebenslauf	72
17.	Lebenslauf	73
18.	Lebenslauf	74
19.	Lebenslauf	75
20.	Lebenslauf	76
21.	Lebenslauf	77
22.	Lebenslauf	78
23.	Lebenslauf	79
24.	Lebenslauf	80
25.	Lebenslauf	81
26.	Lebenslauf	82
27.	Lebenslauf	83
28.	Lebenslauf	84
29.	Lebenslauf	85
30.	Lebenslauf	86
31.	Lebenslauf	87
32.	Lebenslauf	88
33.	Lebenslauf	89
34.	Lebenslauf	90
35.	Lebenslauf	91
36.	Lebenslauf	92
37.	Lebenslauf	93
38.	Lebenslauf	94
39.	Lebenslauf	95
40.	Lebenslauf	96
41.	Lebenslauf	97
42.	Lebenslauf	98
43.	Lebenslauf	99
44.	Lebenslauf	100

A. E I N L E I T U N G

Die Fortschritte in der medizinischen und chirurgischen Technik während des letzten Jahrzehnts machten die Organtransplantation zu einer klinischen Realität. Wie die Erfahrung zeigt, ist die Zukunft der Organtransplantation - insbesondere von unpaaren Organen wie des Herzens - sowohl von der Möglichkeit der Beschaffung und erfolgreichen Konservierung als auch von der Entwicklung eines Verfahrens zur Beherrschung der Abstoßungsreaktion abhängig. Eine große Zahl von experimentellen Studien ist unternommen worden, um beide Probleme, Organkonservierung und immunsuppressive Therapie, einer befriedigenden Lösung näher zu bringen. Die Unterdrückung der Abstoßungsreaktion über Wochen und Monate ließ sich dabei erreichen (55, 71), und es gelang, Herzen nach dem Tod des Spenders für einige Stunden zu konservieren und anschließend erfolgreich zu implantieren (54). Die Erforschung beider Fragen ist jedoch noch nicht weit genug fortgeschritten, so daß eine breite klinische Anwendung der Organtransplantation des Herzens weiter eingeschränkt bleibt und der unglückliche Zustand fort dauert, daß das Zusammentreffen eines potentiellen Spenders und gut passenden Empfängers mehr eine Sache des Zufalls als der rationellen Planung ist.

Ein Hauptproblem stellt, wie oben erwähnt, die Organkonservierung dar. Die üblichen Methoden der Aufbewahrung von Organen können in drei Gruppen unterteilt werden:

1. Konservierung durch Aufrechterhaltung des Basalstoffwechsels.

Die Methode beruht auf der normothermen Perfusion des Organs mit dem Vollblut eines zweiten Tieres der gleichen Spezies "Zwischenwirt" (2, 3, 66). Mit diesem Verfahren sind zwar Erfolge erzielt worden; es wird aber kaum möglich sein, diese Methode von dem experimentellen in das

klinische Stadium umzusetzen.

2. Konservierung durch Stoffwechselstop.

Dies ist eine einfache Methode und erlaubt die Aufbewahrung der Organe für längere Perioden. Allerdings bedarf es zur vollständigen Unterbrechung des Stoffwechsels einer Kühlung auf Temperaturen unter dem Gefrierpunkt. Die damit verbundene Bildung von Eiskristallen (62) zerstört die Zellen im Gewebe und macht eine Wiederbelebung unmöglich. Auch die Anwendung von Gefrierschutzstoffen, die bei der Aufbewahrung von Einzelzellen und Zellsuspensionen zu brauchbaren Ergebnissen führt, war bisher bei der Konservierung von ganzen Organen nicht erfolgreich (5, 44, 77).

3. Konservierung durch Aufrechterhaltung eines reduzierten Stoffwechsels.

Dies ist im einfachsten Falle möglich durch die Anwendung von tiefer Hypothermie (8, 14, 65, 68), wobei zusätzlich eine chemische Stoffwechselhemmung unterstützend wirkt (4, 19, 27, 58, 63, 76, 83). Eine Kombination von Hypothermie und hyperbarem Sauerstoff wurde von einigen Autoren angewandt (21, 51, 53). Hier wurden die besten Ergebnisse erzielt.

Die einfache Hypothermie stellt zur Zeit die grundlegende Technik für eine kurze Konservierung von Organen zu Transplantationszwecken dar. Sie führt zu einer Verzögerung des zeitlichen Ablaufs der Metabolitveränderungen in den betreffenden Organen. Dies wird allerdings von einem großen Nachteil begleitet, nämlich, daß die Kühlung auf Temperaturen unter den Gefrierpunkt zu einer Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes führt. Es kommt zur Ödembildung mit Anstieg des Gewebsnatriums und Abfall des Kaliumgehaltes, die zu einer eingeschränkten Organdurchblutung und Gewebshypoxie bei anschließender Hämoperfusion führen und somit den anfänglich erfolgsversprechenden Einfluß der Hy-

pothemie in Frage stellen (46, 60, 75).

In der vorliegenden Arbeit wollen wir untersuchen, ob es möglich ist, das Zustandekommen dieses Nachteils durch die Lagerung in Konservierungslösungen mit hohen Kalium- und niedrigen Natriumkonzentrationen zu verhindern. Dabei wollen wir an Hand eines kleinen und übersichtlichen Modells die Stoffwechselveränderungen während Anaerobiose und nach Wiederbelebung überprüfen.

B. M E T H O D I K

I. Versuchstiere und Operationstechnik

Männliche Sprague-Dawley-Ratten von 280 ± 30 g Körpergewicht wurden durch intraperitoneale Injektion von 360 mg/kg Chloralhydrat narkotisiert.

Das Organspendertier wurde nach Tracheotomie und unter künstlicher Beatmung¹ thorakotomiert. Nach Eröffnung des Pericards und Freipräparieren des Aortenbogens sowie der abführenden Kopfgefäße wurde eine Kanüle in die Carotis comm. dex. eingeführt und bis zur Aorta ascendens vorgeschoben. Die Gerinnungshemmung erfolgte durch Injektion von 4 mg/kg Heparin² in die Kanüle. Unter offener Durchtrennung aller zu- und abführenden Gefäße wurde das Herz entnommen. Unmittelbar danach wurde zur Herzstilllegung 5 ml Ringer-Lösung (auf 2°C gekühlt und mit 75 mm Hg Druck) in die Kanüle injiziert. Die Zeit zwischen Unterbrechung des Koronarkreislaufs und der Stilllegung des Herzens war auf 45 Sekunden standardisiert.

II. Konservierungsmethoden

Die Konservierungsdauer betrug für alle Versuchsgruppen 4 Stunden bei 4°C .

Die Herzen wurden für diese Zeit in 30 ml einer der Lösungen in Tabelle 1 gelagert.

Bei der Gruppe III (s. Gruppeneinteilung) wurden die Herzen nach 4-stündiger Konservierung aus der Lagerungslösung herausgenommen und über einem Gefäß voll flüssigem Stickstoff an der Vorhof-Kammer-Grenze durchschnitten, so daß die herabfallende Kammermuskulatur in weniger als 1 Sekunde durch Gefrierstop fixiert

-
1. Beatmungspumpe nach Schuler, Fa. Braun, Melsungen
 2. Heparin Novo

wurde (81).

Tab. 1

Lösung	Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Cl ⁻ mval/l
A	145	5	150
B	125	25	150
C	105	45	150
D	85	65	150
E	65	85	150
F	45	105	150
G	25	125	150
H	5	145	150

III. Wiederbelebung durch parabiotische Perfusion

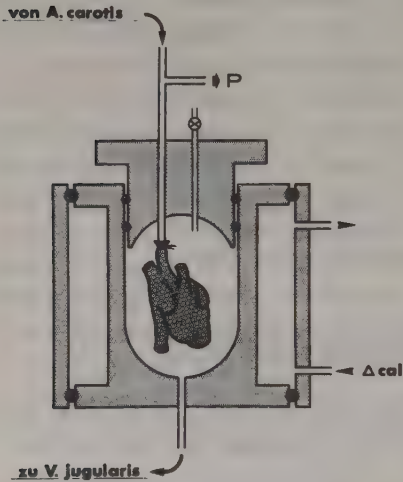
Die Herzen der Gruppen IV und V wurden im Anschluß an die Konservierung mit dem Frischblut eines allogenen Wirtes perfundiert. Dazu verwendeten wir die in unserem Labor von MENDLER (59) entwickelte Perfusionskammer (Abb. 1).

Die Kammer, die ein Füllvolumen von 5 ml hat, wird mit einem Plasmaersatzmittel¹ gefüllt und über einen Katheter mit der V. jugularis des perfundierten Tieres verbunden. Der Deckel wird über einen zweiten Katheter an der A. carotis angeschlossen. Der linke Ventrikel des konservierten Organs wurde, um eine Überdehnung zu vermeiden, punktiert und die Kanüle, die durch den Deckel der Kammer führt, in die Aorta ascendens eingebunden.

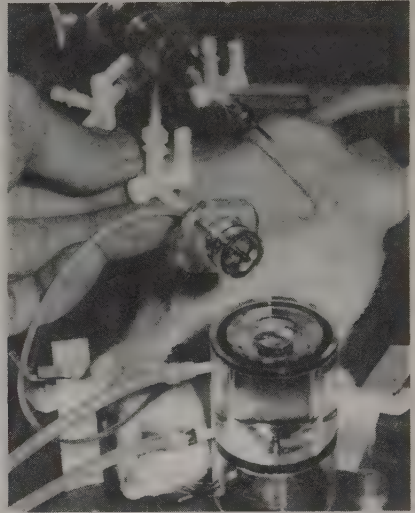
Nach Schließung und Entlüftung der Kammer fließt das Frischblut des zweiten Tieres aus der A. carotis über den Katheter

1. Gelifundol S

in die Aorta ascendens des isolierten Organs und perfundiert seine Koronarien. Das venöse Blut, das aus dem rechten Vorhof frei ausströmt, verläßt die Kammer durch den Auslaß am unteren Ende und fließt über den zweiten Katheter in die V. jugularis zurück.



A



B

Abb. 1: Perfusionskammer
Nähere Beschreibung im Text

Die doppelte Wandung der Kammer dient der Temperierung des Inhalts auf 37 °C.

Der Perfusionsdruck wird seitens ständig an der arteriellen Kanüle mit einem Elektromanometer¹ gemessen. Eine Abnahme der Körpertemperatur des Wirtes wurde durch Lichtbestrahlung ausgegli-

¹ Statham P 23 DP

chen.

Die Perfusionszeit betrug 15 bzw. 30 Min. Danach wurde unter laufender Perfusion die Kammer eröffnet und das Herz an der Vorhof-Kammer-Grenze durchschnitten. Die Ventrikelmuskulatur wurde durch kräftiges Abtupfen von Blut befreit und sofort in flüssigem Stickstoff durch Gefrierstop fixiert.

IV. Bestimmungsmethoden

a. Elektrolyt- und Wassergehalte

Natrium- und Kaliumgehalte des Myocards wurden nach der Methode von BURCK (11) und STAIB (74), modifiziert nach DENKERT (17), bestimmt. Dazu wurde zunächst die Veraschung mit konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt und anschließend die Kationenkonzentrationen nach dem Prinzip der Emissions-Flammenphotometrie errechnet:

$$\text{Gewebe Kat. (mval/kg T.G.)} = \frac{100 \cdot \text{Emission}}{\text{T.G.}}$$

Der Wassergehalt der Gewebeproben wurde aus der Differenz zwischen Feucht- und Trockengewicht errechnet:

$$\text{H}_2\text{O (\% F.G.)} = \frac{100 (\text{F.G.} - \text{T.G.})}{\text{F.G.}}$$

b. Metabolite

Die gefrorene Ventrikelmuskulatur wurde von Blut befreit, unter flüssigem Stickstoff gemörsert, darauf mit zehnfachem Volumen 6,6 % Perchlorsäure enteweißt und homogenisiert. Im neutralisierten Überstand wurden mit enzymatisch-optischen Methoden (7) folgende Metabolite gemessen:

Kreatinphosphat (KrP), Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophosphat (AMP), Milchsäure (MS) und Brenztraubensäure (BTS).

Einzelheiten der Berechnung und Methodik können der oben aufgeführten Literatur entnommen werden.

V. Einteilung in Versuchsgruppen

Gruppe I : Nullherzen

Die Herzen wurden den Tieren nach dem für alle Versuchsgruppen gleichen Verfahren entnommen und sofort in flüssigem Stickstoff gefriergestoppt.

Gruppe II : Abkühlkontrollen

Nach Herzentnahme wurden diese mit 5 ml einer auf 4 °C gekühlten Ringer-Lösung durchgespült und sofort gefriergestoppt.

Gruppe III: Konservierung

Entnahme und Stilllegung der Herzen mit Ringer-Lösung wie Gruppe II, dann der Konservierung zugeführt.

Die Untergruppen der Gruppe III entsprechen den verschiedenen zur Konservierung verwendeten Lösungen:

<u>Untergruppe</u>	<u>Na⁺/K⁺ der Lösung</u>
A	145/ 5
B	125/ 25
C	105/ 45
D	85/ 65
E	65/ 85
F	45/105
G	25/125
H	5/145

Gruppe IV : Erholung 15 Min.

Wie Gruppe III; nach 4-stündiger Konservierung wurde in der Perfusionskammer mit dem Frischblut eines zweiten Tieres 15 Min. perfundiert und anschließend in flüssigem Stickstoff gefriergestoppt. Gruppe IV ist ebenfalls in acht Untergruppen unterteilt.

Gruppe V : Erholung 30 Min.

Wie Gruppe IV; die Perfusionsdauer betrug hier 30 Min.

VI. Statistik

Die numerischen Werte der Einzelbefunde wurden wie folgt statistisch behandelt:

1. Der Mittelwert einer Gruppe wurde errechnet als

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

2. Die Standardabweichung ergab sich als

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$$

3. Der mittlere Fehler des Mittelwertes wurde errechnet als

$$SEM = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

4. Die Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen Mittelwerten erfolgte nach dem t-Test nach Student. Signifikanz wurde angenommen, wenn $p < 0,05$.

C. E R G E B N I S S E

In der Ventrikelmuskulatur von 182 männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde der Einfluß der verschiedenen Konservierungsmethoden auf den Stoffwechselstatus während der Anaerobiose und nach 15- bzw. 30-minütiger Erholung untersucht.

Bestimmt wurden Elektrolyt- und Wassergehalte, Milchsäure, Brenztraubensäure, die Adeninnucleotide sowie Kreatinphosphat.

I. Stoffwechselstatus nach hypothermer Konservierung

a. Elektrolyt- und Wassergehalte des Myocards

Die Ergebnisse der Stoffwechselbestimmungen sind in der Tabelle II unter Angaben der Anzahl der untersuchten Herzen nach verschiedenen Versuchsgruppen zusammengefaßt. Die angegebenen Konzentrationen der Substrate sind Durchschnittswerte für das Gesamtgewebe und berücksichtigen weder die Differenzierung der Zellen im Gewebe noch Unterschiede in der Verteilung nach intra- und extrazellulärem Raum.

Zur besseren Übersicht fassen wir in der Tabelle III nochmals die Natrium- und Kaliumgehalte, bezogen auf das Trockengewicht, sowie die Wassergehalte, bezogen auf das Feuchtgewicht, zusammen. Zum Vergleich sind auch die Werte der Kontrollen (Gruppe II) sowie die Ergebnisse nach Konservierung (Gruppe III) in Prozent der Gruppe II in der Tabelle enthalten.

Die Herzen der Untergruppe A nehmen Natrium um 35,5 % und Wasser um 8,4 % auf, verlieren dagegen Kalium um 6,5 %. Schon bei geringer Verschiebung der Na^+/K^+ -Konzentration in der Konservierungslösung zeigen die Herzen einen völlig anderen Elektrolytstatus. Die Natriumgehalte werden deutlich niedriger, dagegen steigen die Kaliumgehalte an. Diese Tendenz behalten die Herzen von der Untergruppe B bis H bei (Abb. 2).

Der Wassergehalt des Gewebes bewegt sich zwar uncharakteristisch,

Tab. II: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalte des Rattenmyocards am Ende einer 4-stündigen Lagerung bei 4 °C (Gruppe III)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺	n	H ₂ O % FG	Na ⁺ FG	K ⁺ FG	Na ⁺ TG	K ⁺ TG	Na ⁺ /K ⁺ FG
III A	145/5	6	86,45 ±1,15	48,11 ±4,32	59,11 ±3,6	314,87 ±39,0	366,67 ±39,21	0,82 ±0,08
B	125/25	6	81,22 ±0,82	43,02 ±2,7	70,7 ±1,83	229,74 ±14,9	378,49 ±12,39	0,55 ±0,03
C	105/45	5	80,26 ±0,2	36,9 ±1,08	82,6 ±0,93	187,21 ±6,3	420,1 ±3,99	0,44 ±0,02
D	85/65	6	81,43 ±0,92	30,79 ±1,11	82,12 ±2,13	166,1 ±7,94	439,57 ±11,99	0,37 ±0,01
E	65/85	6	85,66 ±1,0	26,79 ±1,22	90,81 ±4,06	140,89 ±13,0	469,63 ±31,32	0,3 ±0,02
F	45/105	5	81,25 ±0,51	19,28 ±0,67	88,43 ±3,01	99,6 ±3,0	480,76 ±17,43	0,23 ±0,02
G	25/125	6	82,73 ±1,16	17,44 ±1,28	94,85 ±3,22	92,03 ±5,86	515,57 ±29,28	0,18 ±0,01
H	5/145	7	80,51 ±0,55	16,29 ±1,78	99,58 ±2,14	83,65 ±5,82	535,79 ±16,44	0,16 ±0,01

Angabegeben sind Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte in mval/kg Frisch-(FG) bzw. Trockengewicht (TG)

Tab. III: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalte des Rattenmyocards von Abkühlkontroll-
len (Gruppe II) sowie am Ende einer 4-stündigen Lagerung (Gruppe III)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺	n	H ₂ O %FG	Na ⁺ TG	K ⁺ TG
II		10	79,72 ± 0,47	232,4 ± 8,8	359,3 ± 8,0
III A	145/5	6	86,45 108,9	314,87 135,9	336,67 93,52
B	125/25	6	81,22 101,9	229,74 98,74	378,49 105,34
C	105/45	5	80,26 100,7	187,21 80,6	420,1 116,9
D	85/65	6	81,43 102,2	166,1 71,7	439,57 122,3
E	65/85	6	85,66 107,5	140,89 60,6	469,63 130,8
F	45/105	5	81,25 101,9	99,6 42,9	480,76 134,0
G	25/125	6	82,73 103,8	92,03 39,6	515,28 143,6
H	5/145	7	80,51 101,0	83,65 36,0	535,79 149,2

Angegeben sind Mittelwerte in mval/kg Trockengewicht (TG)
sowie die Werte der Gruppe III in Prozent der Werte der
Gruppe II

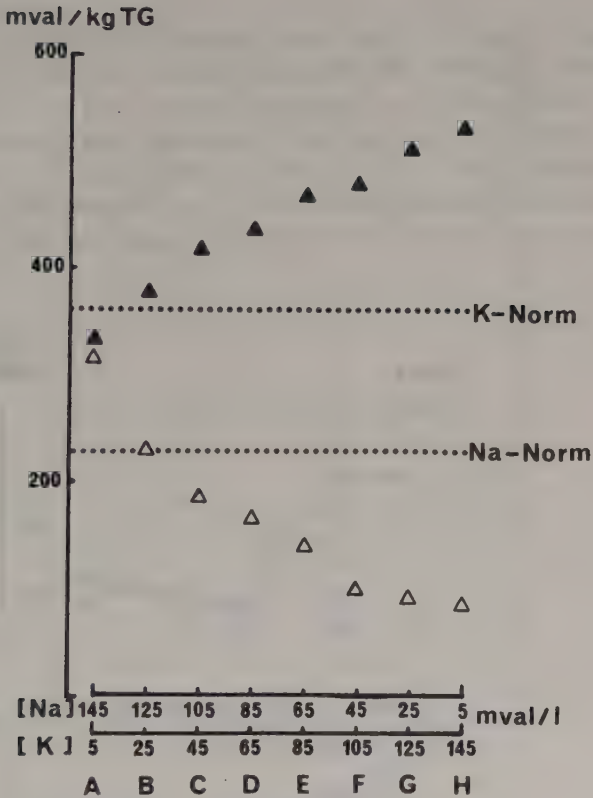


Abb. 2: Natrium- (Δ) und Kaliumgehalte ($\blacktriangle$) des Rattenmyocards nach 4-stündiger Konservierung bei 4 °C (Gruppe III) in Abhängigkeit vom Natrium- und Kaliumgehalt der Konservierungslösung

bleibt jedoch in allen Untergruppen deutlich über dem Vergleichswert (Gruppe II) bei Zunahmen von 1,0 bis 7,5 % des Feuchtgewichtes.

b. Metabolite

Je nach Konservierungslösung ergeben sich nach 4 Stunden Unterschiede gegenüber den Vergleichswerten der Kontrollen (Gruppe II), (Tabellen IVa, b und Abbildung 3).

Die Milchsäurekonzentration stieg stark an und erreichte ihren Höchstwert, das 20-fache des Ausgangswertes, in der Untergruppe C. In der Untergruppe D fällt sie auf einen niedrigeren Wert ab, bei dem sie in den weiteren Untergruppen annähernd bleibt.

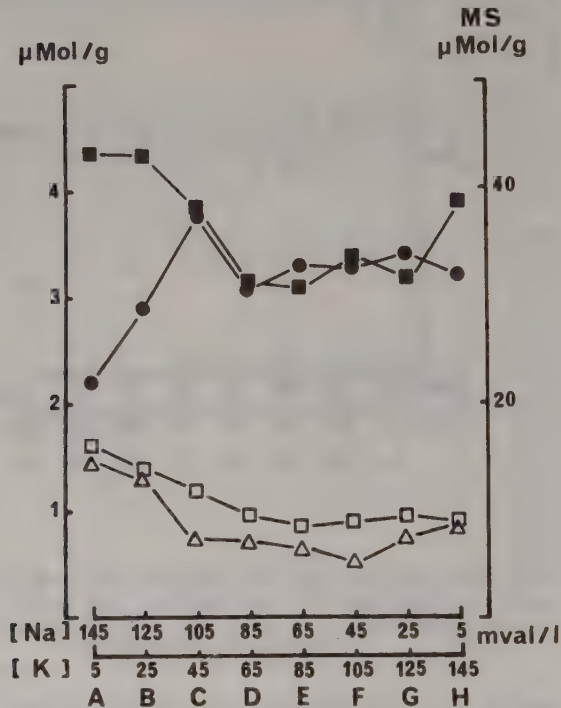


Abb. 3: Übersicht über den Metabolitgehalt im Rattenmyocard am Ende einer 4-stündigen Konservierung bei 4 °C (Gruppe III) in verschiedenen Konservierungslösungen.

ATP Δ

ADP □

MS ●

AP ■

Tab. IV a: Metabolitgehalte des Rattenmyocards am Ende einer 4-stündigen Lagerung (Grup.-
pe III)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K	KrP	ATP	ADP	AMP	MS	BTS	$\sum AP \sim \sim \textcircled{A}$	ATP/ADP	MS/BTS	
III A	145/5	0,73 ±0,1	1,45 ±0,12	1,57 ±0,09	1,38 ±0,1	22,35 ± 0,57	0,09 ±0,01	4,4 ±0,12	5,13 ±0,22	0,93 ±0,09	287,67 ± 20,13
B	125/25	0,94 ±0,08	1,29 ±0,16	1,39 ±0,08	1,73 ±0,21	29,15 ± 3,47	0,09 ±0,008	4,41 ±0,23	5,35 ±0,22	0,93 ±0,13	312,8 ± 39,43
C	105/45	0,6 ±0,05	0,72 ±0,13	1,22 ±0,19	1,4 ±0,39	37,3 ± 3,38	0,09 ±0,009	3,83 ±0,61	5,08 ±0,69	0,6 ±0,13	437,76 ± 50,22
D	85/65	0,87 ±0,11	0,71 ±0,21	0,94 ±0,21	1,51 ±0,22	30,68 ± 1,51	0,06 ±0,002	3,23 ±0,6	4,1 ±0,6	1,07 ±0,11	450,41 ± 50,24
E	65/85	0,81 ±0,07	0,65 ±0,1	0,83 ±0,09	1,46 ±0,1	32,74 ± 1,5	0,07 ±0,009	3,07 ±0,31	4,04 ±0,21	1,21 ±0,32	490,67 ± 84,21
F	45/105	1,02 ±0,1	0,48 ±0,05	0,8 ±0,2	2,16 ±0,2	32,61 ± 0,34	0,07 ±0,009	3,44 ±0,12	4,28 ±0,22	0,62 ±0,05	561,04 ± 148,21
G	25/125	0,71 ±0,04	0,75 ±0,09	0,98 ±0,07	1,98 ±0,11	34,01 ± 2,21	0,05 ±0,002	3,17 ±0,13	4,42 ±0,61	0,76 ±0,04	455,76 ± 93,13
H	5/145	0,77 ±0,12	0,8 ±0,1	0,89 ±0,1	2,11 ±0,1	31,67 ± 1,49	0,09 ±0,006	3,91 ±0,16	4,56 ±0,21	1,06 ±0,19	305,51 ± 40,43

Angegeben sind Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte in $\mu\text{Mol/g}$ Frischgewicht

Tab. IV b: Metabolitgehalte des Rattenmyocards von Abkühlkontrollen (Gruppe II) sowie am Ende einer 4-stündigen Lagerung (Gruppe III)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺	KrP	ATP	ADP	AMP	MS	ΣAP	Σ~@
II		5,6 ±0,26	3,94 ±0,1	1,31 ±0,46	0,95 ±0,06	1,8 ±0,3	6,2 ±0,1	11,8 ± 0,2
III A	145/5	0,73 13,0	1,45 36,8	1,57 119,9	1,38 145,3	22,35 1238,8	4,4 70,9	5,13 43,5
B	125/25	0,94 16,8	1,29 32,7	1,39 106,1	1,73 182,1	29,15 1610,5	4,41 71,3	5,35 45,4
C	105/45	0,6 10,7	0,72 18,3	1,22 93,1	1,4 147,4	37,3 2060,8	3,83 61,8	5,08 43,1
D	85/65	0,87 15,5	0,71 17,8	0,94 71,8	1,51 158,9	30,68 1695,1	3,23 52,1	4,1 34,8
E	65/85	0,81 14,5	0,65 16,4	0,83 63,4	1,46 153,7	32,74 1808,8	3,07 49,5	4,04 34,2
F	45/105	1,02 18,2	0,48 12,2	0,8 61,1	2,16 227,4	32,61 1801,7	3,44 55,5	4,28 36,3
G	25/125	0,71 12,7	0,75 19,0	0,98 74,8	1,98 208,4	34,01 1879,1	3,17 51,1	4,42 37,5
H	5/145	0,77 13,8	0,8 20,3	0,89 67,9	2,11 222,1	31,67 1749,7	3,91 63,1	4,56 38,6

Angegeben sind Mittelwerte in µMol/g Frischgewicht sowie die Werte der Gruppe III in Prozent der Werte der Gruppe II.

Der KrP-Gehalt fiel im Mittel auf 15 % des Ausgangswertes ab, ohne einen Zusammenhang mit der Zusammensetzung der Konservierungslösung zu zeigen. Der ATP-Gehalt fand sich ebenfalls stark erniedrigt. In den Untergruppen A und B wies er Werte von 30 % der Kontrollen auf. Eine weitere Verschiebung der Na^+/K^+ -Relation in den Konservierungslösungen führte zu einer noch stärkeren Senkung des ATP-Gehaltes auf 12 - 20 %. Der ADP-Gehalt ist in den Untergruppen A und B gering erhöht, fällt aber in den weiteren Untergruppen ab. Dagegen ist der AMP-Gehalt in allen Untergruppen stark angestiegen. Diese Erhöhung des AMP-Gehaltes entsprach aber nicht der Erniedrigung des ATP- und ADP-Gehaltes, so daß die Summe der Adennucleotide insgesamt vermindert gefunden wurde.

II. Erholung der konservierten Herzen

Zu diesem Zweck wurden die Herzen in der Perfusionskammer mit dem Frischblut einer zweiten Ratte 15 bzw. 30 Min. perfundiert. Nach der "Erholungszeit" wurden die Herzen durch Gefrierstop fixiert und wie die konservierten chemisch aufgearbeitet. Da die Werte nach 15 und 30 Min. Reperfusion nur geringe Unterschiede zeigen, werden sie hier gemeinsam besprochen. Die Reversibilität der Abweichung vom Physiologischen muß an den Normalwerten des Herzens in situ gemessen werden, so daß die Nullherzen (Gruppe I) als Vergleich dienen.

a. Elektrolyt- und Wassergehalte

Die Erholungswerte der Gruppen IV und V sind in den Tabellen V und VI wiedergegeben. Zur besseren Übersicht und zur dynamischen Betrachtungsmöglichkeit sind nur die Natrium- und Kaliumgehalte, bezogen auf Trockengewicht, sowie die Wassergehalte, bezogen auf Frischgewicht, in den Tabellen VII und VIII nochmals dargestellt. Dabei wurde der tatsächliche Wert, dieser in Prozent

Tab. V: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalte des Rattenmyocards nach 15-minütiger Erholung (Gruppe IV)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺	n	H ₂ O %FG	Na ⁺ FG	K ⁺ FG	Na ⁺ TG	K ⁺ TG	Na ⁺ /K ⁺
IV A	145/5	7	80,35 ± 0,61	53,66 ± 1,75	75,91 ± 1,93	249,25 ± 13,79	348,91 ± 14,3	0,72 ± 0,03
B	125/25	8	80,71 ± 0,54	52,94 ± 2,15	69,06 ± 3,2	279,74 ± 14,92	367,66 ± 27,2	0,78 ± 0,08
C	105/45	8	81,06 ± 0,67	58,49 ± 2,14	66,07 ± 2,33	301,57 ± 19,12	338,21 ± 7,35	0,89 ± 0,06
D	85/65	7	80,77 ± 0,97	57,49 ± 4,38	69,23 ± 3,21	296,78 ± 33,81	349,5 ± 11,54	0,85 ± 0,1
E	65/85	10	80,27 ± 0,96	51,28 ± 2,13	74,67 ± 3,03	284,01 ± 15,21	401,92 ± 34,21	0,7 ± 0,06
F	45/105	8	80,11 ± 0,33	48,48 ± 1,72	77,05 ± 0,96	246,43 ± 7,6	407,57 ± 15,29	0,64 ± 0,03
G	25/125	10	80,04 ± 0,38	45,21 ± 0,64	80,9 ± 2,25	227,44 ± 7,45	406,15 ± 12,92	0,57 ± 0,01
H	5/145	8	79,29 ± 0,8	43,21 ± 3,16	78,89 ± 2,26	196,77 ± 13,84	398,48 ± 8,98	0,55 ± 0,05

Angabegeben sind Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte in mval/kg Frisch-
(FG) bzw. Trockengewicht (TG).

Tab. VI: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalte des Rattenmyocards nach 30-minütiger Erholung (Gruppe V)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺	n	H ₂ O % FG	Na ⁺ FG	K ⁺ FG	Na ⁺ TG	K ⁺ TG	Na ⁺ /K ⁺
V A	145/5	9	80,35 ± 0,87	54,09 ± 4,13	69,03 ± 3,56	282,83 ± 27,07	357,08 ± 21,37	0,82 ± 0,11
B	125/25	12	81,22 ± 0,56	66,71 ± 2,55	57,12 ± 2,3	351,79 ± 22,89	290,02 ± 17,02	1,21 ± 0,08
C	105/45	9	79,67 ± 0,68	59,99 ± 4,01	61,33 ± 3,16	287,0 ± 29,24	334,16 ± 13,14	0,93 ± 0,1
D	85/65	9	80,29 ± 0,6	58,45 ± 3,67	64,92 ± 2,42	289,92 ± 27,31	345,79 ± 19,12	0,92 ± 0,08
E	65/85	8	78,86 ± 0,33	50,98 ± 2,21	76,59 ± 2,13	242,58 ± 13,74	362,53 ± 7,36	0,68 ± 0,04
F	45/105	8	80,13 ± 0,47	49,58 ± 3,94	77,08 ± 3,78	240,71 ± 28,3	390,43 ± 31,97	0,66 ± 0,1
G	25/125	9	79,03 ± 0,73	49,51 ± 2,23	78,27 ± 1,8	235,85 ± 17,17	392,62 ± 10,49	0,64 ± 0,04
H	5/145	8	81,97 ± 1,15	41,58 ± 3,07	75,56 ± 3,27	225,03 ± 28,12	385,84 ± 28,19	0,54 ± 0,05

Angegeben sind Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte in mval/kg Frisch-(FG) bzw. Trockengewicht (TG).

Tab. VII: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalte des Rattenmyocards von Nullherzen (Gruppe I) sowie am Ende einer 15-minütigen Erholung (Gruppe IV)

Gruppe	Medium		H ₂ O	Na ⁺	K ⁺
	Na ⁺ /K ⁺		% FG	TG	TG
I			78,13 ± 0,41	183,0 ± 4,8	369,1 ± 8,5
IV	A	145/ 5	1. 80,35 2. 102,8 3. 110,7	249,25 136,2 172,1	348,91 94,5 91,0
	B	125/25	1. 80,71 2. 103,3 3. 104,0	279,74 152,9 125,5	357,66 99,6 102,6
	C	105/45	1. 81,06 2. 103,8 3. 102,9	301,6 164,8 102,3	338,2 91,6 113,8
	D	85/65	1. 80,77 2. 103,3 3. 104,2	296,78 162,2 90,8	349,5 94,7 119,1
	E	65/85	1. 80,27 2. 102,7 3. 109,6	284,01 155,2 77,0	401,92 108,6 127,2
	F	45/105	1. 80,11 2. 102,5 3. 104,0	246,43 134,7 54,4	407,57 110,2 130,3
	G	25/125	1. 80,04 2. 102,4 3. 105,9	227,44 124,3 51,0	406,15 110,0 139,7
	H	5 /145	1. 79,27 2. 101,5 3. 103,0	196,77 107,5 45,7	398,48 105,3 145,0

Angegeben sind Wassergehalte in Prozent Frischgewicht (FG), Natrium und Kalium in mval/kg Trockengewicht (TG). Wiedergegeben sind in der Reihenfolge: 1. der tatsächliche Wert
2. dieser in Prozent des Wertes der Gruppe I
3. der Konservierungswert in Prozent des Wertes der Gruppe I

Tab. VIII: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalte des Rattenmyocards von Nullherzen (Gruppe I) sowie am Ende einer 30-minütigen Erholung (Gruppe V)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺		H ₂ O % FG	Na ⁺ TG	K ⁺ TG
I			78,13 ± 0,41	183,0 ± 4,8	369,1 ± 8,5
V	A	145/ 5	1. 80,35 2. 102,8 3. 110,7	282,83 154,6 172,1	357,08 96,7 91,0
	B	125/25	1. 81,22 2. 104,0 3. 104,0	351,79 192,2 125,5	290,02 78,1 102,6
	C	105/45	1. 79,67 2. 102,0 3. 102,9	287,0 157,0 102,3	334,16 90,5 113,8
	D	85/65	1. 80,29 2. 102,8 3. 104,2	289,92 158,4 90,8	345,79 93,5 119,1
	E	65/85	1. 78,86 2. 100,9 3. 109,6	242,58 132,6 77,0	362,83 98,2 127,2
	F	45/105	1. 80,13 2. 102,6 3. 104,0	240,71 131,4 54,4	390,43 105,5 130,3
	G	25/125	1. 79,03 2. 101,2 3. 105,9	235,85 128,9 50,3	392,62 106,6 139,7
	H	5 /145	1. 81,97 2. 104,9 3. 103,0	225,03 129,9 45,7	385,84 104,3 145,0

Angegeben sind Wassergehalte in Prozent Frischgewicht (FG), Natrium und Kalium in mval/kg Trockengewicht (TG). Wiedergegeben sind in Reihenfolge: 1. der tatsächliche Wert
2. dieser in Prozent des Wertes der Gruppe I
3. der Konservierungswert in Prozent des Wertes der Gruppe I

Tab. IX: Metabolitgehalte des Rattenmyocards am Ende einer 15-minütigen Erholung (Gruppe IV)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺	n	KrP	ATP	ADP	AMP	MS	BTS	$\sum AP$	$\sum \sim \oplus$	ATP/ADP	MS/BTS
IV A	145/5	7	4,44 ±0,25	2,75 ±0,16	1,19 ±0,07	0,84 ±0,08	5,65 ±0,84	0,1 ±0,006	4,78 ±0,16	8,75 ±0,36	2,47 ±0,16	56,56 ± 9,9
B	125/25	8	2,92 ±0,3	1,74 ±0,22	1,08 ±0,07	0,95 ±0,1	6,09 ±1,08	0,13 ±0,02	3,76 ±0,14	6,69 ±0,44	1,15 ±0,26	37,15 ± 6,03
C	105/45	8	2,67 ±0,22	1,74 ±0,19	0,89 ±0,03	0,85 ±0,03	6,56 ±0,8	0,16 ±0,02	3,48 ±0,21	6,15 ±0,38	1,91 ±0,21	41,27 ± 7,45
D	85/65	7	3,35 ±0,29	2,14 ±0,22	1,13 ±0,05	0,85 ±0,08	5,18 ±0,8	0,18 ±0,02	4,2 ±0,29	7,77 ±0,5	1,95 ±0,22	31,87 ± 6,22
E	65/85	10	3,67 ±0,48	2,29 ±0,23	1,06 ±0,08	0,81 ±0,07	5,0 ±0,45	0,16 ±0,02	3,91 ±0,31	8,54 ±0,85	2,05 ±0,39	21,95 ± 3,92
F	45/105	8	3,76 ±0,42	2,34 ±0,12	1,06 ±0,05	0,92 ±0,09	6,72 ±1,07	0,14 ±0,03	4,37 ±0,12	8,25 ±0,51	2,38 ±0,15	33,82 ± 6,15
G	25/125	10	3,56 ±0,74	2,3 ±0,24	1,04 ±0,06	1,01 ±0,13	7,05 ±1,27	0,14 ±0,01	4,14 ±0,16	7,55 ±0,51	2,21 ±0,31	23,77 ± 4,2
H	5/145	8	3,98 ±0,54	2,45 ±0,28	1,31 ±0,11	0,83 ±0,1	7,73 ±0,93	0,11 ±0,01	4,07 ±0,16	8,83 ±0,62	2,15 ±0,23	51,38 ± 8,63

Angegeben sind Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte in $\mu\text{mol/g}$ Frischgewicht.

Tab. X: Metabolitgehalte des Rattenmyocards am Ende einer 30-minütigen Erholung (Gruppe V)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K	n	KrP	ATP	ADP	AMP	MS	BTS	$\sum AP \sim \textcircled{A}$	ATP/ADP	MS/BTS
V	A 145/5	9	3,76 ±0,39	1,98 ±0,15	1,18 ±0,06	0,82 ±0,07	3,7 ±0,65	0,14 ±0,01	4,27 ±0,21	7,7 ±0,4	27,29 ±7,14
B	125/25	12	2,05 ±0,11	1,52 ±0,13	0,97 ±0,04	0,91 ±0,05	9,44 ±1,41	0,1 ±0,01	3,0 ±0,16	4,98 ±0,27	106,26 ±9,11
C	105/45	9	2,33 ±0,14	1,52 ±0,1	0,95 ±0,08	0,81 ±0,06	7,94 ±1,29	0,11 ±0,01	3,28 ±0,2	5,6 ±0,31	82,32 ±12,14
D	85/65	9	3,37 ±0,41	2,32 ±0,19	1,02 ±0,12	0,75 ±0,07	6,57 ±1,27	0,14 ±0,01	4,1 ±0,24	7,46 ±0,56	45,73 ±8,32
E	65/85	8	3,55 ±0,34	2,16 ±0,15	0,96 ±0,06	0,72 ±0,08	5,59 ±1,5	0,17 ±0,03	3,79 ±0,17	7,8 ±0,4	32,46 ±7,47
F	45/105	8	2,95 ±0,3	1,98 ±0,05	1,46 ±0,05	0,95 ±0,05	6,95 ±0,53	0,1 ±0,01	4,38 ±0,11	7,33 ±0,3	79,57 ±9,19
G	25/125	9	2,75 ±0,26	1,95 ±0,13	1,36 ±0,1	0,58 ±0,05	4,72 ±1,04	0,16 ±0,03	3,86 ±0,18	6,61 ±0,35	37,63 ±9,0
H	5/145	8	2,29 ±0,28	1,86 ±0,15	1,29 ±0,1	1,05 ±0,31	6,83 ±1,05	0,1 ±0,01	4,1 ±0,15	6,6 ±0,3	82,68 ±10,29

Angegeben sind Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte in $\mu\text{Mol/g}$ Frischgewicht.

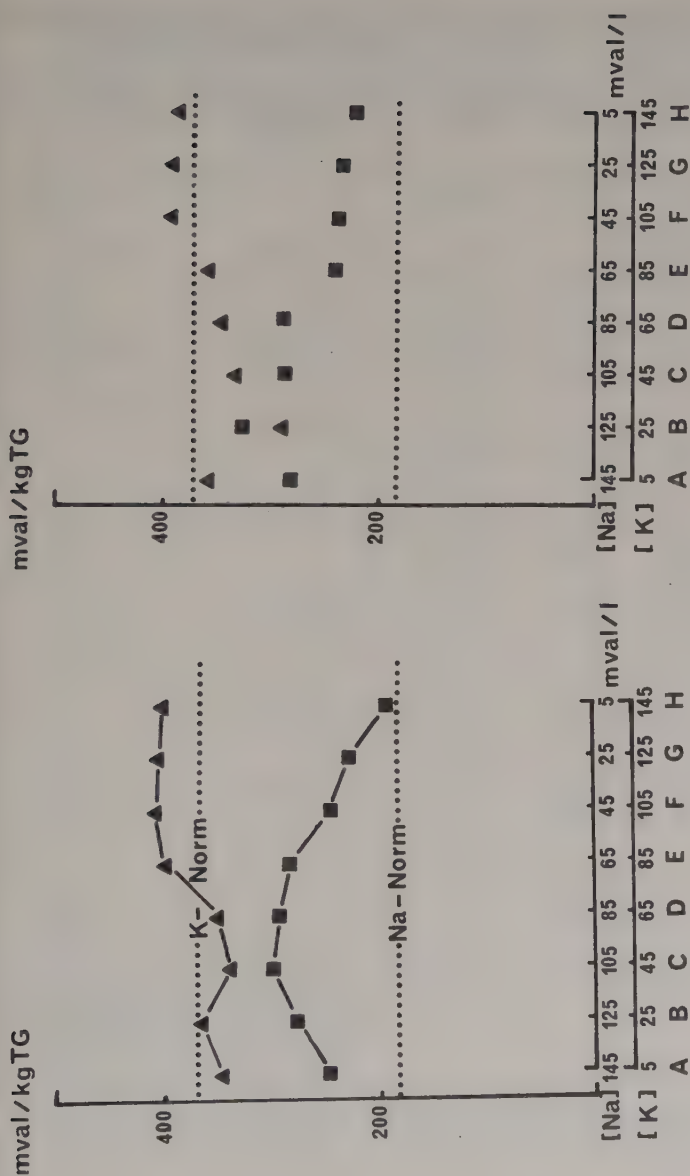
des Wertes der Gruppe I und der Konservierungswert in Prozent des Wertes der Gruppe I wiedergegeben.

Die Herzen der Untergruppe A verlieren deutlich Natrium und Wasser, nehmen dagegen Kalium auf. Am Ende der Erholung liegt der Natriumwert 36,2 % über, der Kaliumwert 5,5 % unter den in Gruppe I gemessenen Werten. Die restlichen Untergruppen, die nach 4-stündiger Konservierung einen erniedrigten Natrium- und erhöhten Kaliumgehalt aufwiesen, nehmen Natrium auf und verlieren Kalium. Ihre Endwerte erreichen jedoch in keinem Fall die Norm. Die graphische Darstellung (Abb. 4) verdeutlicht die Bewegung der Natrium- und Kaliumgehalte.

Die Wasserwerte sind in allen Untergruppen nach "Erholung" deutlich niedriger als am Ende der Konservierung. Auffallend ist, daß die Wassergehalte einen parallelen Verlauf zu den Natriumgehalten zeigen. Am Ende der "Erholung" weisen die Herzen noch immer eine deutliche Vermehrung der Wassergehalte von 0,1 bis 5 % Frischgewicht gegenüber der Norm auf.

b. Metabolite

Die Tabellen IX und X geben eine Übersicht der gemessenen Metabolite nach 15- bzw. 30-minütiger Erholung. In den Tabellen XI und XII sind die wichtigsten Parameter gesondert aufgeführt. In allen Untergruppen zeigen die Herzen eine große Erholungsfähigkeit. Die KrP-Gehalte erreichen im Mittel 80 % des Ausgangswertes, jedoch läßt sich - ebenso wie am Ende der Konservierung - kein Zusammenhang mit der Art der Konservierungslösung erkennen. Die ATP-Gehalte steigen zwar nicht so stark wie die KrP-Werte an, aber immerhin sind Werte zwischen 43 - 70 % zu beobachten. Die größte Erholungsfähigkeit bzw. die höchste ATP-Resynthese zeigen die Herzen der Untergruppen E und F (siehe auch Abb. 6, S. 36). Wie die Abnahme des Milchsäuregehaltes zeigt, ist die Konzentration wieder nahezu auf physiologische Verhältnisse zurückgegangen. Nach Beendigung der Konservierung



b

a

Abb. 4: Natrium- (■) und Kaliumgehalte (▲) des Rattenmyocards am Ende einer 15-minütigen Erholung (Gruppe IV) -a- sowie nach 30-minütiger Erholung (Gruppe V) -b- in Abhängigkeit von Lagerungsmedien.

betrug der Milchsäureanstieg bis zum 20-fachen, nach der Erholung nur noch das 2- bis 3-fache des Ausgangswertes. Die am Ende der Konservierung deutliche Abhängigkeit vom Lagerungsmedium ist nach Erholung nicht mehr zu beobachten.

Tab. XI: Metabolitgehalte des Rattenmyocards von Nullherzen (Gruppe I) sowie am Ende einer 15-minütigen Erholung (Gruppe IV)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺		KrP	ATP	Σ AP	MS
I			4,21 ±0,2	3,93 ±0,19	6,65 ±0,23	2,49 ±0,35
IV	A	145/ 5	1. 4,44 2. 105,5 3. 17,3	2,76 70,2 36,8	4,78 71,9 66,2	6,65 226,9 897,6
	B	125/25	1. 2,29 2. 69,4 3. 22,3	1,74 44,3 32,7	3,76 56,5 67,0	6,09 244,6 1164,0
	C	105/45	1. 2,67 2. 63,4 3. 14,3	1,74 44,3 18,3	3,48 52,3 57,7	6,56 263,5 1429,0
	D	85/65	1. 3,35 2. 79,6 3. 20,7	2,14 54,5 17,8	4,2 63,2 45,6	5,18 208,0 1227,0
	E	65/85	1. 3,67 2. 87,3 3. 19,2	2,29 58,3 16,4	3,91 58,8 43,2	5,0 200,8 1309,6
	F	45/105	1. 3,76 2. 89,3 3. 24,2	2,34 59,5 12,2	4,37 65,7 51,7	6,72 269,9 1304,4
	G	25/125	1. 3,56 2. 84,3 3. 17,0	2,3 58,5 19,0	4,14 62,3 44,6	7,05 283,1 1360,4
	H	5/145	1. 3,98 2. 94,5 3. 18,3	2,45 64,6 20,3	4,07 61,0 58,9	7,73 310,4 1276,0

Angegeben sind Mittelwerte in µMol/g Frischgewicht. Wiedergegeben sind in der Reihenfolge:

1. der tatsächliche Wert
2. dieser in Prozent des Wertes der Gruppe I
3. der Konservierungswert in Prozent des Wertes der Gruppe I

Tab. XII: Metabolitgehalte des Rattenmyocards von Nullherzen (Gruppe I) sowie am Ende einer 30-minütigen Erholung (Gruppe IV)

Gruppe	Medium Na ⁺ /K ⁺		KrP	ATP	ΣAP	MS
I			4,21 ±0,2	3,93 ±0,19	6,65 ±0,23	2,49 ±0,35
IV	A	145/ 5	1. 3,76 2. 89,3 3. 17,3	1,98 50,4 36,8	4,27 64,2 66,2	3,7 148,6 897,6
	B	125/25	1. 2,05 2. 48,7 3. 22,3	1,52 38,7 32,7	3,0 45,1 67,0	9,44 379,1 1154,0
	C	105/45	1. 2,33 2. 55,3 3. 14,3	1,52 38,7 18,3	3,28 49,2 57,7	7,94 318,9 1492,0
	D	85/65	1. 3,37 2. 80,1 3. 20,7	2,32 59,0 17,8	4,1 61,7 45,6	6,57 263,9 1227,0
	E	65/85	1. 3,55 2. 84,3 3. 19,2	2,16 55,0 16,4	3,79 57,0 34,2	5,59 224,5 1309,6
	F	45/105	1. 2,95 2. 70,1 3. 24,2	1,98 50,4 12,2	4,38 65,9 51,7	6,9 277,1 1304,4
	G	25/125	1. 2,75 2. 65,3 3. 17,1	1,95 49,6 19,0	3,86 58,1 44,6	4,72 189,6 1360,4
	H	5 /145	1. 2,29 2. 54,4 3. 18,3	1,86 47,3 20,3	4,1 61,7 58,9	6,83 274,5 1276,0

Angegeben sind Mittelwerte in µMol/g Frischgewicht. Wiedergegeben sind in der Reihenfolge:

1. der tatsächliche Wert
2. dieser in Prozent des Wertes der Gruppe I
3. der Konservierungswert in Prozent des Wertes der Gruppe I

D. DISKUSSION

I. Stoffwechselstatus nach hypothermer Lagerung

a. Der Energiestoffwechsel

Mit Unterbrechung des Koronarkreislaufs wird die Glykolyse, nachdem die geringen Sauerstoffdepots des Hämoglobins und Myoglobins erschöpft sind, zur alleinigen Energiequelle für die Herzmuskelzelle. Die Konzentration des Endproduktes der anaeroben Glykolyse - Milchsäure - steigt an. Sie erreichte in unseren Versüchen Höchstwerte von 37 $\mu\text{Mol/g}$.

Die glykolytische Energiebereitstellung war aber in allen Gruppen unzureichend. Als Ausdruck des bestehenden Energiedefizits wird der Gehalt an ATP und KrP vermindert, wobei übereinstimmend mit anderen Autoren (6, 10, 22, 28, 30, 34, 36, 49) das KrP stärker abnahm als das ATP. Der Quotient ATP/ADP wurde infolge der erheblichen ATP-Abnahme und ADP-Zunahme bzw. geringeren ADP-Abnahme deutlich vermindert. Die ADP- und AMP-Zunahme entsprach nicht der ATP-Abnahme, so daß die Summe der Adeninnucleotide kleiner wurde. Aus der ständigen Verminderung kann auf einen Abbau der Adeninnucleotide über das AMP hinaus geschlossen werden. GERLACH und DEUTICKE (24) zeigten, daß während Ischämie am nicht perfundierten Rattenherzen die Abnahme der Adeninnucleotide der Anhäufung ihrer Abbauprodukte Adenosin, Inosin, Hypoxanthin und Xanthin bilanzmäßig entspricht.

Dieses typische Verhalten des Energiestoffwechsels in Anoxie wird in unserer Versuchsanordnung von zwei Parametern zusätzlich modifiziert, auf die hier näher eingegangen werden soll:

1. Einfluß der Hypothermie:

Mit Abnahme der Temperatur sinkt, entsprechend der Reaktionsgeschwindigkeits-Temperatur-Regel, der Energiebedarf des Myocardgewebes. ISSELHARD (40) konnte in seinen Untersuchungen am Meerschweinchenherzen feststellen, daß es

gleichzeitig mit der Senkung des Energiebedarfs zu einer Verminderung der Energiebereitstellung kommt: Der ATP-Abbau sowie die Milchsäurebildung wurden bei einer Temperatursenkung um 10°C um den Faktor 2 verlangsamt. Die Hypothermie kann also die Entstehung eines Energiedefizits nicht verhindern; sie verzögert lediglich den ATP-Abbau durch Senkung des Energiebedarfs. Die Tatsache aber, daß das ATP als energetisch wichtigste Verbindung sich in der Erholung nach Anaerobiose nur zögernd normalisiert (38, 39, 43), rechtfertigt den Versuch, durch Kühlung während der Anaerobiose so viel wie möglich energiereiches Phosphat zu erhalten und damit eine bessere Ausgangssituation für die folgende Erholung zu schaffen.

2. Einfluß der verschiedenen Lagerungsmedien:

Neben der Hypothermie spielt die Verschiebung der Na^+/K^+ -Konzentrationen in den Lagerungsmedien eine wesentliche Rolle. Wie in Abbildung 5 dargestellt, steigt mit Erhöhung der K^+ -Konzentration in der Konservierungslösung der glykolytische Durchsatz, gemessen an der Milchsäureanhäufung, erheblich an. Ob diese Steigerung des glykolytischen Durchsatzes bei höheren Kaliumkonzentrationen durch eine Erhöhung des zellulären Energiebedarfs, durch Aktivierung kaliumabhängiger Glykolysefermente (18, 61) oder beide zusammen bedingt ist, kann aus den vorliegenden Befunden nicht beantwortet werden.

Für die Fragestellung dieser Arbeit sind hier jedoch zwei wichtige Beobachtungen festzuhalten:

1) Trotz des hohen glykolytischen Durchsatzes in der Anaerobiose reicht die Energiebereitstellung unter keinen Bedingungen zur Energiebedarfsdeckung aus. Gleichzeitig mit der Steigerung der Milchsäurebildung kommt es zur vermehrten Erschöpfung des ATP und damit zu einem größeren Energiedefizit. Diese Beobachtung wird im allgemeinen (1, 13, 37, 52) so erklärt, daß unter anaeroben Bedingungen eine fehlende bzw. mangelnde Koppelung zwischen

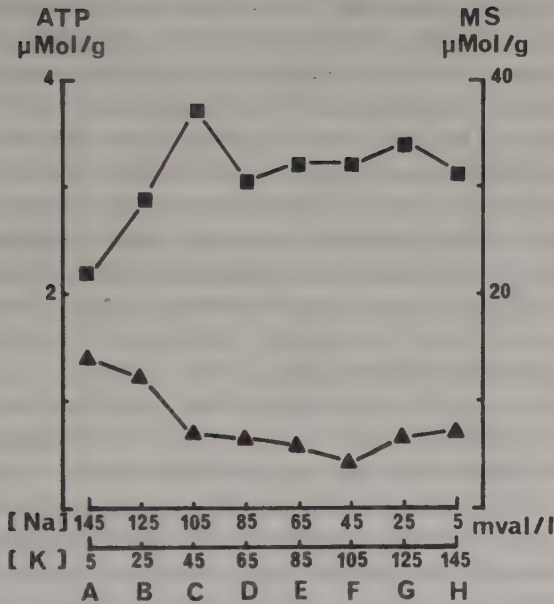


Abb. 5: Abhängigkeit der Milchsäurekonzentration und des ATP-Gehaltes des Rattenmyocards von der Na^+/K^+ -Relation in den Lagerungslösungen nach 4 h Konservierung bei 4 °C.

Energieentnahme und Energiebereitstellung besteht. Im Gegensatz dazu wird unter aeroben Bedingungen ein Gleichgewicht beider Vorgänge gewährleistet. Zwar nimmt unter anaeroben Bedingungen in unseren Versuchen die glykolytische Energiebereitstellung mit steigender Energieentnahme zu, sie vermag dennoch nicht den Energiebedarf zu decken; vielmehr ist infolge der unzureichenden Koppelung die Erschöpfung des ATP-KrP-Systems umso größer, je stärker die Energieentnahme ist. Die Glykolyse liefert nur einen Teil der nötigen Energie und vermag das ganze System nicht

zu ersetzen.

2) Auffallend ist die Steigerung der schon - verursacht durch Sauerstoffmangel - maximal (?) stimulierten Glykolyse durch höhere extrazelluläre Kaliumkonzentrationen auf über 170 %. Mit diesen Befunden wird die Überlegung, daß eine Erschöpfung der Glykolysekapazität die Ursache der unzureichenden Glykolyserate ist, widerlegt. Es ist vielmehr anzunehmen, daß der relativ niedrige glykolytische Durchsatz in der Untergruppe A weder durch Glukosemangel noch durch "Lactatstau" bedingt ist. Der Grund hierfür dürfte in der Geschwindigkeit, mit der die Reaktion abläuft, zu suchen sein, jener Geschwindigkeit, die durch vermehrtes externes Kaliumangebot beschleunigt werden konnte.

b. Die Elektrolytveränderungen

Zur Erhaltung von Struktur und Funktion jeder Zelle ist eine ständige Aufrechterhaltung von Zellionostase und Osmolarität notwendig. Störung der aktiv erreichten Ionenverteilung durch Energiemangel, Temperatursenkung oder Änderung der extra- und/oder intrazellulären Ionenkonzentrationen können zu Elektrolytverschiebungen sowie in ihrer Folge zur Beeinträchtigung der elektrischen Fundamentalprozesse und zu strukturellen Veränderungen der Herzmuskelzelle führen.

Durch die Untersuchungen vieler Autoren (9, 12, 23, 31, 56, 67, 79) konnte bewiesen werden, daß der aktive Ionentransport stärker temperaturempfindlich ist als der Passive. Nach WILLIS (80) wird die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (dem Enzym in der Zellmembran, das für den aktiven Transport verantwortlich ist) bei tiefen Temperaturen so stark vermindert, daß sie bei 5 °C nur noch 4,5 % der Ausgangsaktivität bei 37 °C zeigt. Wenn man berücksichtigt, daß die Messungen von WILLIS unter ständigem Mg^{++} -Angebot durchgeführt wurden, so darf angenommen werden, daß der aktive Transport an der Zellmembran in dem von uns untersuchten Myocardgewebe - bei 4 °C und in Mg^{++} -freiem Milieu - noch stärker vermindert ist. Die Ionenbewegung über die Zellmembran werden hier also hauptsächlich durch den passiven Trans-

port bestimmt. Es kommt zu einem positiven Netto-Flux für Natrium und damit folgt aus osmotischen Gründen Wasser. Dagegen ergibt sich ein negativer Netto-Flux für Kalium. Bei unseren Bestimmungen wurde zwar keine Aufschlüsselung nach intra- und extrazellulärer Elektrolytverteilung versucht, wir halten aber, gestützt auf die oben angeführten Untersuchungen, die Annahme für berechtigt, daß der im Gewebe nachgewiesene Kaliumverlust sowie die Natriumzunahme vorwiegend dem intrazellulären Raum entstammen.

Diese Annahme gilt jedoch nur für die Herzen, die in einem Lagerungsmedium mit physiologischer Na^+/K^+ -Konzentration konserviert wurden, d.h. für die Herzen der Untergruppe A.

Bei den restlichen Untergruppen sind sowohl der passive als auch der aktive Transport neben der Hypothermie und dem Energiemangel von einem dritten Faktor abhängig, nämlich von der Verschiebung der Na^+/K^+ -Relation in den Konservierungslösungen. Mit Verminderung der Natrium-Außenkonzentration verkleinert sich der Gradient zwischen extra- und intrazellulärem Natrium und damit zwangsläufig der Natrium-Netto-Einstrom. Das Gleiche gilt für den Kalium-Ausstrom. Dies wird gestützt durch die Befunde von COLLINS (15) und REULEN (69), wonach eine Minderung des Ionenverlustes bzw. Abschwächung der "Kälteschwellung" in Hypothermie durch die Verwendung von K^+ und Mg^{++} angereicherter Perfusaten bzw. natriumarmer Lösungen erreicht werden konnte.

Nach den Arbeiten von SKOU (72), GLYNN (26) und KEYNES et al. (45) ist die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase von Na^+ und K^+ -Konzentrationen abhängig. WHEELER und WHITTAM (78) fanden, daß eine maximale Aktivierung der ATPase bei einem Verhältnis von K^+/Na^+ zwischen 0,1 und 0,5 liegt und daß eine weitere Erhöhung der K^+ -Konzentration eine Hemmung bewirkt. Bei welcher Untergruppe eine Relation von K^+/Na^+ , bei der eine maximale Aktivierung zustande kommt, erreicht wurde, kann nicht mit Bestimmtheit gesagt werden; wir vermuten jedoch, daß dies in den Untergruppen

B, C und D der Fall ist. Diese Vermutung wird unterstützt durch zwei Befunde, nämlich einerseits die niedrigsten Wassergehalte und andererseits das höchste Energiedefizit in diesen Untergruppen. Bei den Untergruppen B, C und D wäre dann der Zustand des Elektrolytstoffwechsels während der Konservierung folgender: Passiv geringere Natriumaufnahme bzw. Kaliumverlust, aktiv unterstützt durch vermehrte Natriumausschwemmung und Kaliumaufnahme.

Bei weiterer Erhöhung der Kaliumkonzentration in den Untergruppen E bis H kommt es zur vollständigen Hemmung des aktiven Transports. Dadurch wird die in Anspruch genommene Glykolyse als einzige Energiequelle entlastet. Dies wird an dem Abfall der Milchsäurewerte deutlich.

Es müßte auf der anderen Seite ein Anstieg des ATP-Gehaltes folgen. Daß dieser aber ausbleibt, könnte dadurch erklärt werden, daß es bei steigender Kaliumkonzentration zu stärkerer Spannungsentwicklung des kontraktilen Apparates (32, 64) und zu vermehrter Tätigkeit der Calciumpumpe kommt, da die Calciumaufnahme der Muskelzelle von der extrazellulären Kaliumkonzentration abhängig ist (50, 82).

II. Die Erholungsfähigkeit der konservierten Herzen

Als günstigste Methode für die Konservierung der biochemischen Leistungsfähigkeit des Herzens ist diejenige anzusehen, die nach Anaerobiose in Hypothermie die beste Erholung der gemessenen Substratkonzentrationen zeigt. Unsere Versuchsanordnung erlaubte es, mit Hilfe der Perfusionskammer die konservierten Herzen mit dem Frischblut einer zweiten Ratte in Normothermie zu perfundieren und so die Bedingungen einer Transplantation zu simulieren. Alle Herzen schlugen 2 - 3 Min. nach Beginn der Perfusion im Sinusrhythmus. Die Tatsache, daß ein konserviertes Herz nach Wiedererwärmen einen regulären Rhythmus wie-

deraufnimmt, heißt jedoch nicht notwendigerweise, daß es den Anforderungen des Empfängerkreislaufts nachkommen könnte. Eine wichtige Voraussetzung - wenn nicht die wichtigste überhaupt - hierfür ist eine gute Stoffwechsellage. Ist diese erfüllt, so dürfte zumindest wahrscheinlich sein, daß das Herz nach Implantieren auch eine gute Funktion zeigt.

Die Entscheidung, ob die Konservierungsmethode das Organ metabolisch intakt erhalten hat, kann unserer Ansicht nach getroffen werden, wenn das wiedererwärmte Herz während der Erholung beide Kriterien aufweist:

- a. Die Fähigkeit zur Resynthese von KrP und ATP.
- b. Die Normalisierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts.

Zu a: Werden die Herzen wieder durchblutet, so zeigen sie nach einer kurzen Latenzzeit von 20 - 30 Sek. eine elektrische Aktivität in Form von Kammerflimmern, das nach 2 - 3 Min. in Sinusrhythmus übergeht. Bereits nach 15-minütiger Perfusion waren die Herzen in der Lage, 44 - 70 % des Ausgangswertes an ATP bzw. 63 - 105 % an KrP zu erreichen (Abb. 6).

Die beobachtete höhere Resynthese von KrP als diejenige von ATP im Anschluß an eine anoxische Belastung steht in Übereinstimmung mit Befunden anderer Autoren (16, 47, 70). Es ist anzunehmen, daß es während der Lagerung zur Ausschwemmung von Kreatin und anorganischem Phosphat in die Konservierungslösungen kommt, die zum Beginn der Erholung nicht mehr zur Verfügung stehen. Dies würde die relativ niedrigen KrP-Werte erklären. Die Befunde zeigen, daß die Resynthese von KrP in den Untergruppen verschieden groß ausfällt. Ferner ist zu beobachten, daß die am Ende der Erholung erreichten KrP-Gehalte in den Untergruppen A und H gleich groß und die Höchsten sind, während sie in den dazwischen befindlichen Untergruppen wesentlich tiefer liegen und ihren tiefsten Stand in den Untergruppen B und C erreichen.

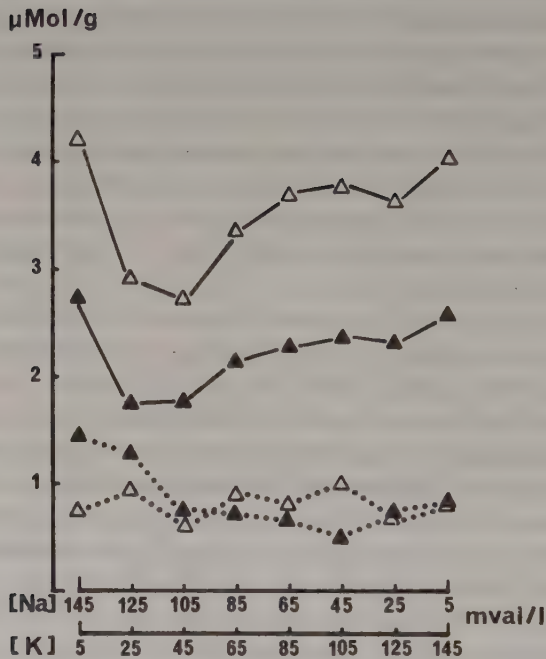


Abb. 6: Veränderungen des myocardialen ATP- (▲) und KrP-Gehaltes (△) nach 4-stündiger Konservierung (—▲—) und am Ende einer 15-minütigen Erholung (—△—) bei unterschiedlichen Elektrolyt-(Na⁺ und K⁺)-Konzentrationen.

Mit einer verzögerten ATP-Rückbildung war zu rechnen, da bei einer ATP-Resynthese innerhalb der postischämischen Erholung zwei Phasen unterschieden werden: In der ersten - kurzen - erfolgt die Resynthese durch eine Rephosphorylierung der mit dem Ende der Anaerobiose am Wirkort der Zelle noch vorhandenen phosphorylierbaren Substrate ADP, AMP und Adenosin. In der zwei-

ten, mehrere Stunden bis Tage dauernden Phase wird der Gewebsgehalt an ATP durch Steigerung der de-novo-Synthese von Adenin-nucleotiden aus einfachen Bausteinen weiter erhöht (25, 29, 35).

Die ATP-Gehalte sind daher insgesamt erniedrigt, ihr Verlauf in den einzelnen Untergruppen entwickelt sich jedoch etwa parallel zu den beim KrP beobachteten Veränderungen.

Die ATP-Ausbeute während der Erholung zeigt doch deutlich, daß die Lagerungsmedien mit sehr hohen Kalium- und niedrigen Natriumkonzentrationen einen günstigen Einfluß auf die Erholungsfähigkeit der Organe haben, denn die größte Fähigkeit zur ATP-Resynthese weisen die Herzen der Untergruppen E bis H auf. Diese günstige Wirkung beruht wahrscheinlich auf der Verringerung des Kaliumverlustes während der Anaerobiose und damit darauf, daß zu Beginn der Erholung annähernd physiologische Kaliumkonzentrationen, die für die maximale Aktivität vieler Zellenzyme - z.B. Phosphatase - erforderlich sind, zur Verfügung stehen und so zu einer erhöhten ATP-Synthese beitragen.

Eine zweite Möglichkeit für die erhöhte ATP-Resynthese in den Untergruppen E bis H wäre vielleicht auch, daß es während der Konservierung und, bedingt durch die erreichten intrazellulären Ionenkonzentrationen, zu einer Hemmung des Adenosinabbaues kommt, die die Leistungsfähigkeit des Organs hinsichtlich der ATP-Resynthese in der postischämischen Phase steigert, da - wie oben erwähnt - eine schnelle ATP-Resynthese nur vom Nucleosid, nicht aber von seinen Abbauprodukten aus möglich ist.

Hier scheint uns eine kurze Bemerkung über die sogenannte "kritische Grenze des ATP-Gehaltes" notwendig, die während der Ischämie nicht unterschritten werden darf, da sonst unter klinischen Verhältnissen mit einer ungestörten Organfunktion auch nach einer längeren Erholungszeit nicht mehr zu rechnen sei (47, 73).

In der Untergruppe B z.B. betrug der ATP-Gehalt am Ende der Konservierung 1,29 $\mu\text{Mol/g}$ und erreichte nach 15-minütiger Erholung 1,74 $\mu\text{Mol/g}$; dagegen wies die Untergruppe F nach 4-stündiger

Konservierung einen ATP-Gehalt von nur noch 0,48 $\mu\text{mol/g}$ auf, erreichte aber in der Erholung höhere Werte von 2,34 $\mu\text{mol/g}$. Obwohl es in dem vorliegenden Versuchsmodell nicht möglich ist, die funktionelle Erholungsfähigkeit des Herzens mit der Reversibilität der Stoffwechselveränderungen eindeutig zu korrelieren, zeigt dieses in den einzelnen Untergruppen sehr unterschiedliche Verhalten deutlich die Problematik der Definition kritischer Grenzkonzentrationen. Es scheint uns daher nicht gerechtfertigt, anhand absoluter Gewebegehalte einzelner Substrate verbindliche Prognosen über die Erholungsfähigkeit des Myocards aufzustellen.

Dies gilt insbesondere, wenn - wie in den vorliegenden Versuchen und bei MENDLER (59), BRETSCHNEIDER(10) und KÜBLER(48) - eine ischämische Belastung von schwerwiegenden Eingriffen in den Elektrolytstoffwechsel des Organs begleitet ist.

zu b: Die Normalisierung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes folgt der Rückbildung der Metabolitveränderungen. Wie dort zeigen die Herzen auch hier unterschiedliches Verhalten in der Fähigkeit, das während der Konservierung aufgenommene Wasser und Natrium abzugeben bzw. das verlorengegangene Kalium wieder zu ersetzen (Abb. 7).

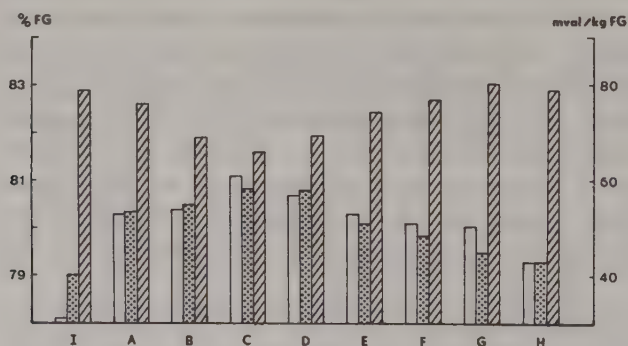


Abb. 7: Übersicht über den Gewebsgehalt von Natrium $\square$, Kalium ▨ und Wasser $\square$ in normalschlagenden Rattenherzen (Gruppe I) und seine Änderung am Ende einer 15-minütigen Erholung nach 4-stündiger Konservierung mit unterschiedlichen Na^+ - und K^+ -Konzentrationen.

Auf diesem Verhalten, das in Übereinstimmung mit dem des Energiestoffwechsels steht, werden wir weiter unten zu sprechen kommen. Es sind hier nur noch zwei interessante Beobachtungen zu erwähnen:

1. Die lineare Beziehung zwischen Natrium- und Wassergehalt im Gewebe (Abb. 8).
2. Die unterschiedliche Erholungsfähigkeit für Natrium und Kalium, die in der Untergruppe A besonders deutlich wird ($p < 0,05$).

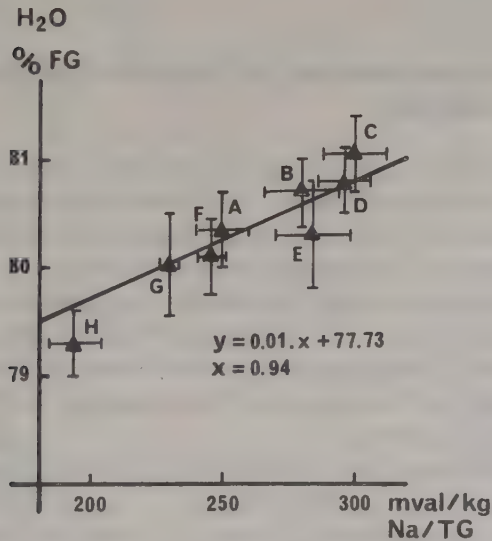


Abb. 8: Wassergehalt des Rattenmyocards in Abhängigkeit vom Natriumgehalt am Ende einer 15-minütigen Erholung (Gruppe IV).

Die Herzen dieser Untergruppe verlieren innerhalb der 15-minütigen Erholung 65,2 mval/kg TG an Natrium, nehmen dagegen nur 12,2 mval/kg Kalium auf. Als Erklärung für diese langsame Normalisierung des Kaliumgehaltes kann angenommen werden, daß das verlorengegangene Kalium vorwiegend irreversibel geschädigten Herzmuskelzellen entstammt, und daß kurz nach Aufhebung der Ischämie die Austauschvorgänge in diesen Zellen noch keinen Gleichgewichtszustand erreicht haben. JENNINGS et al. (42) konnten nämlich bei Ischämieversuchen an Hundeherzen nachweisen, daß vorwiegend die irreversibel geschädigten Zellen Kalium abgeben, daß dagegen der Kaliumgehalt von reversibel geschädigten Zellen annähernd konstant bleibt oder nach Aufhebung der Ischämie sich relativ schnell wieder normalisiert.

III. Metabolitveränderungen in Beziehung zum Elektrolyt- und Wasserhaushalt.

Unsere Befunde zeigen eindeutig, daß ein enger Zusammenhang zwischen dem Energiestoffwechsel und dem Elektrolyt- und Wasserhaushalt besteht. In den Abbildungen 9 und 10 ist die Abhängigkeit der KrP- bzw. ATP-Gehalte vom Wassergehalt nach 15-minütiger Erholung graphisch dargestellt. Es ist zu ersehen, daß die KrP- bzw. ATP-Gehalte in umgekehrter Beziehung zum Wassergehalt stehen. Die höchsten Werte an energiereichen Phosphaten sind dort anzutreffen, wo das Myocardgewebe die niedrigsten Wassergehalte aufweist.

Für diesen Zusammenhang bietet sich folgende Erklärung an (siehe auch das Schema in Abb. 11):

Während der Konservierung kommt es - bedingt durch Anoxie und Hypothermie - zur Natrium- und Wasseraufnahme, dagegen zum Kaliumverlust. Die Elektrolytverschiebung wirkt auf die Erholungsfähigkeit des Organs während der Perfusion nachteilig und zwar über zwei Mechanismen: Einerseits verlängert das entstandene Ödem den Diffusionsweg für den Sauerstoff bis zum Ort der oxy-

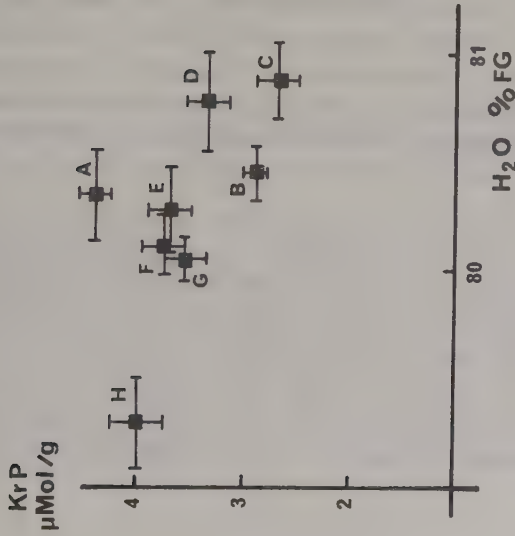


Abb. 9: KrP-Gehalte des Rattenmyocards in Abhängigkeit vom Wassergehalt am Ende einer 15-minütigen Erholung (Gruppe IV)

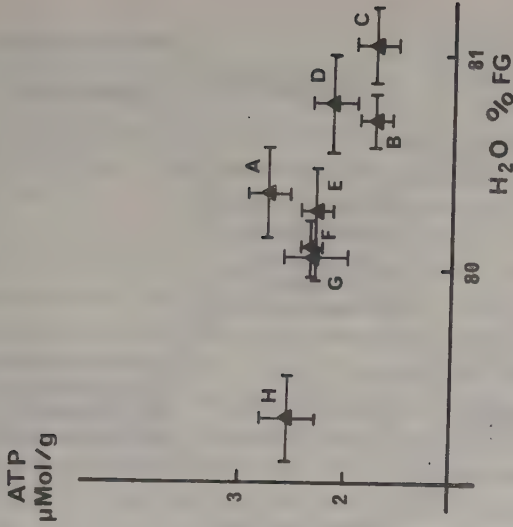


Abb. 10: ATP-Gehalte des Rattenmyocards in Abhängigkeit vom Wassergehalt am Ende einer 15-minütigen Erholung (Gruppe IV)

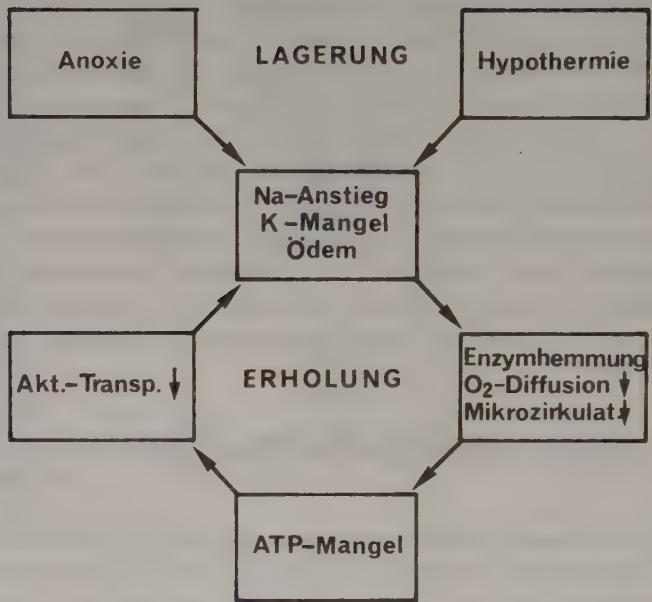


Abb. 11: Schematische Darstellung des Zusammenhanges von Energie- und Elektrolytstoffwechsel während Konservierung und in der Erholung.

dativen Phosphorylierung und führt zugleich zu einem erhöhten Strömungswiderstand in der Mikrozirkulation; andererseits verringert der Kaliummangel die Aktivität der Zellfermente. Dies führt zu einer ungenügenden ATP-Resynthese und damit zu einer mangelnden Leistung des aktiven Transports. Eine Hemmung des aktiven Transports hat aber zur Folge, daß vermehrt Natrium und Wasser aufgenommen werden bzw. Kalium verloren geht und so das schon vorher bestehende Ödem und der Kaliummangel in einem

Circulus vitiosus verstärkt werden.

IV. Bewertung der Methode

Eine Bewertung der einzelnen Konservierungsmethoden muß sich an Dem Ausmaß der Stoffwechseleränderungen während der Anaerobiose und der Erholungsfähigkeit der Herzen nach Reperfusion orientieren.

Die anaerobe Glykolyse ist auch bei 4 °C nicht in der Lage, den Energiebedarf des Ventrikelmuskels zu decken. Unter anoxischen Bedingungen entsteht ein zunehmendes Energiedefizit in Gestalt eines Abfalls des KrP- und ATP-Gehaltes.

Die Glykolyserate konnte zwar erhöht werden, diese Erhöhung war jedoch von einer Steigerung des Energiebedarfs begleitet und führte damit zu vermehrtem ATP-Abbau.

Während der Erholung zeigen die Herzen, die in einem Lagerungsmedium mit hohen Kaliumkonzentrationen konserviert wurden (Untergruppe E bis H) eine größere ATP-Ausbeute, jedoch sind ihre Endwerte nach 15-minütiger Erholung nicht höher als diejenigen, die in einem Lagerungsmedium mit physiologischen Natrium- und Kaliumkonzentrationen konserviert wurden (Untergruppe A). Diese - scheinbar - bessere ATP-Resynthese in den Untergruppen E bis H würde möglicherweise durch ein externes Angebot von ATP bzw. Adenosin, wie von einigen Autoren vorgeschlagen wurde (20, 33, 41), zu einer weitergehenden Erholung der ATP-Gehalte führen.

Durch die Lagerung in Lösungen mit hohen Kalium- und niedrigen Natriumkonzentrationen (Untergruppen E bis H) konnte außerdem ein besserer Elektrolytstatus erreicht werden.

Da die Zeitspanne bis zur vollkommenen Rückbildung der unter Anaerobiose entstandenen Funktionsstörungen von dem Ausmaß der Änderungen im Adenylsäure-Kreatinphosphat-System während der Anaerobiose bestimmt ist, ist derjenigen Konservierungsmethode

der Vorzug zu geben, die über eine größtmögliche Energiebedarfssenkung diese Änderungen am stärksten einschränkt. Danach ist die Anwendung der Hypothermie die optimale Konservierungsmethode. Wenn der Versuch unternommen wird, durch Änderung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen in den Lagerungsmedien die Hypothermie zu unterstützen, so muß das physiologische Verhältnis $\text{Na}^+/\text{K}^+ = 145/5$ vollständig auf $5/145$ umgekehrt werden. Eine geringe Erhöhung der Kaliumkonzentration führt zu einer Mehrbelastung des Stoffwechsels während der Konservierung und vermindert damit die Erholungsfähigkeit.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß der Na^+ - und K^+ -Konzentrationen in den Konservierungslösungen auf den Elektrolyt- und Energiestoffwechsel des Rattenmyocards während Konservierung und nach Wiederbelebung wurde an 182 Rattenherzen geprüft.

Die Herzen wurden den Spendertieren unter künstlicher Beatmung entnommen, mittels einer auf 4°C gekühlten Ringerlösung stillgelegt und in den Konservierungslösungen 4 Stunden bei 4°C aufbewahrt.

Als Lagerungsmedien wurden acht isotone Lösungen mit Natrium- und Kaliumchlorid unterschiedlicher Konzentrationen verwendet. Die erste Lösung enthielt Na^+ und K^+ in physiologischer Konzentration: $\text{Na}^+/\text{K}^+ = 145/5$. In den weiteren Lösungen wurde fortlaufend der Na^+ -Gehalt um 20 mval/l erniedrigt und der K^+ -Gehalt um 20 mval/l erhöht, so daß eine Konzentration von $\text{Na}^+/\text{K}^+ = 5/145$ in der letzten Lösung erreicht wurde.

Am Ende der Konservierung wurde das isolierte Organ in einer Kammer aus Plexiglas mit Blut von einem allogenen Wirt in Normothermie retrograd über die Aorta 15 bzw. 30 Minuten perfundiert.

Gewebsstücke aus dem Ventrikelmyocard wurden sowohl nach der Konservierung als auch - in einem weiteren Kollektiv - nach der Wiederbelebung durch normotherme Perfusion in flüssigem Stickstoff fixiert und chemisch aufgearbeitet. Dabei wurden Elektrolyt- und Wassergehalte sowie Metabolite des Energiestoffwechsels bestimmt.

1. Während der Konservierung war die anaerobe Glykolyse nicht in der Lage, den Energiebedarf des Ventrikelmyocards zu decken, so daß ein Energiedefizit in Gestalt eines Abfalls des KrP- und ATP-Gehaltes entstand.
2. Die Elektrolytgehalte des Myocards am Ende der 4-stündigen Konservierung zeigten eine deutliche Abhängigkeit von den

jeweiligen Ionenkonzentrationen in den Lagerungslösungen: Mit zunehmender Verminderung der Na^+ - und Erhöhung der K^+ -Konzentrationen sank der Natrium- bzw. stieg der Kaliumgehalt im Gewebe an. Letzteres - Anstieg des Kaliumgehaltes - führte zur Steigerung des glykolytischen Durchsatzes, der seinerseits jedoch die Entstehung des Energiedefizits nicht verhindern konnte. Im Gegenteil kam es mit Erhöhung der Glykolyserate zur Steigerung des Energiebedarfs und zur Vergrößerung des Energiedefizits.

3. Die Elektrolytverschiebung wirkt auf die Erholungsfähigkeit des Organs während der Perfusion nachteilig. Dies gilt insbesondere für die Herzen, die in Lagerungsmedien mit geringer Verschiebung der Natrium- und Kaliumkonzentration konserviert wurden: Es zeigt sich eine geringere ATP- und KrP-Resynthese, ein Kaliumverlust und eine Natriumzunahme, wobei zwischen dem Natrium- und Wassergehalt eine lineare Beziehung besteht. Das Ödem und der Kaliummangel führen zur Verlängerung des Diffusionsweges für Sauerstoff, Erhöhung des Strömungswiderstandes in der Mikrozirkulation und Verminderung der Aktivität des Energiestoffwechsels, so daß die während der Konservierung schon bestehende Entgleisung der Stoffwechsellage noch verstärkt wird..
4. Während eine geringe Verschiebung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen in den Lagerungsmedien zur Mehrbelastung des Stoffwechsels während der Konservierung führt und somit die Erholungsfähigkeit beeinträchtigt, erweist sich das vollständige Umkehren des physiologischen Verhältnisses von Na^+/K^+ auf 5/145 als brauchbare Methode, um das Organ metabolisch intakt zu erhalten.

F. L I T E R A T U R

1. ABOOD, L.G.;
K. KOKETSU; S. MIYAMOTO
Outflux of the various phosphates during membrane depolarisation of excitable tissues.
Amer.J.Physiol. 202: 469 (1962)
2. ACKERMANN, J.R.;
A.G. FISCHER;
C.N. BARNARD
Live strage of kidneys: preliminary communication.
Surgery 60: 720 (1966)
3. ANGELL, W.W.;
N.E. SHUMWAY
Resuscitative storage of cadaver heart transplant.
Surg.Forum 17: 224 (1966)
4. BAKER, J.B.E.;
H.H. BENTALL; B. DREYER;
D.G. MELROSE
Arrest of isolated heart with potassium citrate.
Lancet 237: 555 (1957)
5. BARSAMIAN, E.M.;
S.W. JACOB; S.C. COLLINS,
et al.
Transplantation of dehydrated and supercooled hearts.
Surg.Forum 10: 100 (1959)
6. BENSON, E.S.;
G.T. EVANS;
B.E. HALLAWAY; C. PHIBBS;
E.F. FREIER
Myocardial creatin phosphate and nucleotides in anoxic cardiac arrest and recovery.
Amer.J.Physiol. 201: 687 (1962)
7. BERGMEIER, H.U.
Methoden der enzymatischen Analyse.
Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie
8. BLOCH, J.H.;
W.G. MANAX; Z. EYAL
et al.
Heart preservation in vitro with hyperbaric oxygenation and hypothermia.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg.
48: 969 (1964)
9. BRENDDEL, W.;
Ch. MÜLLER; H.J. REULEN;
K. MEBMER
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie.
Pflügers Arch.ges.Physiol.
288: 220 (1966)

10. BRETSCHNEIDER, H.J. Überlebenszeit und Wiederbele-
bungszeit des Herzens bei Normo-
und Hypothermie.
Verh.Dt.Ges.Kreisl.-Forschg.
30: 11 (1964)
11. BURCK, H.C. Veraschungsschnellmethode zur
flammenphotometrischen Bestimmung
von Gewebsnatrium und -kalium.
Klin.Wschr. 39: 751 (1961)
12. BURG, M.B.; Active cation transport by kidney
J. ORLOFF tubules at 0° C.
Amer.J.Physiol. 207: 983 (1964)
13. CHANDLER, B.M.; Association of depressed myofi-
E.H. SONNENBLICK; brillar adenosine triphosphatase
J.F. SPANN; P.F. POOL and reduced contractility in ex-
perimental heart failure.
Circ.Res. 21: 717 (1967)
14. CLEVELAND, R.J.; Transplantation of canine cadaver
R.R. LOWER hearts after short-term preserva-
tion.
Transplantation 5: 904 (1967)
15. COLLINS, G.M.; Kidney preservation for transplan-
M.B. SHUGARMAN; tation.
P.I. TERASAKI Lancet 6: 1219 (1969)
16. DANFORTH, W.H.; Effect of ischemia and reoxygena-
S. NÄGLE; R.J. BING tion on glycolytic reactions and
ATP in heart muscle.
Circulat.Res. 8: 965 (1960)
17. DENKERT, E. Eine verbesserte Methode zur Be-
stimmung des Wasser-, Elektrolyt-
und Substratgehaltes von kleinen
Gewebsproben.
Zeitschr.Dt.Verb.Techn.Assistenten
u. Assistentinnen 2: 17 (1973)

18. DIXON, M.;
E.C. WEBB
in: Enzymes.
London: Longmans, Green & Co.
Ltd. 1958, 1960

19. EYAL, Z.;
R.C. LILLEHEI;
W.G. MANAX et al.
Utilisation of chlorpromazine in
heart storage and its combined
use with hyperbaric oxygen and
hypothermia.

Surg., Gynec.Obstetr. 120: 1237
(1965)

20. FEDELESOVA, M.;
A. ZIEGELHÖFFER;
K. SISKÁ; V. HOLEC;
J. SLESAK; J. STYK;
J. PETRAS; V. TRGEROVA
Myocardial metabolism after 24
hours hypothermic and hyperbaric
preservation of the heart before
transplantation.

Estratto da "Annual Meeting of the
International Study Group in Car-
diac Metabolism".
Milano-Gargnano,
25.- 28. Settembre 1969

21. FEEMSTER, J.A.;
P. GANNON;
R.C. LILLEHEI
In vitro preservation of canine
heart for allotransplantation.

Amer.J.Cardiol. 23: 620 (1969)

22. FLECKENSTEIN, A.;
J. JANKE; E. GERLACH
Konzentration und Turnover der
energiereichen Phosphate des Her-
zens.

Klin.Wschr. 37: 451 (1959)

23. FRANKENHÄUSER, B.;
L. MOORE
The effect of temperature on Na⁺
and K⁺ permeability changes in
myelinated nerve fibres of Xeno-
pus laevis.

J.Physiol.(London) 169: 431 (1963)

24. GERLACH, E.;
B. DEUTICKE
Entstehung und Bedeutung von Ade-
nosin im Herzmuskel bei Sauerstoff-
mangel.

Pflügers Arch.ges.Physiol.
278: 32 (1963)

25. GERLACH, E. et al. Syntheseraten von Adeninnucleotiden, Ribonucleinsäuren und Proteinen im Herzen sowie Nieren- und Gehirnschnitten während postanoxischer Erholung.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 300: 12 (1968)
26. GLYNN, I.M. Activation of adenosintriphosphatase activity in a cell membrane by extern potassium and internal sodium.
J.Physiol.(London) 160: 18 (1962)
27. GOTT, V.L.;
D.M. LONG;
C.W. LILLEHEI;
J.A. JOHNSON Myocardial energy substances in the dog heart during potassium and hypothermic arrest.
J.Appl.Physiol. 17: 815 (1962)
28. GREINER, R. Relationship of force of contraction to high energy phosphate in heart muscle.
J.Pharmacol.exp.Ther. 105: 178 (1952)
29. HINZEN, D.H.;
W. ISSELHARD;
W. MÄURER; E. GEPPERT Einfluß verschiedener Substrate auf die postasphyktische Nucleotidsynthese im Kaninchenherzen in vivo.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 307: 21 (1967)
30. HOCHREIN, H.;
H. DÖRING Das Verhalten der energiereichen Phosphatverbindungen des Myocards im Normalzustand und bei experimenteller Insuffizienz durch Phenylbutazon.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 267: 313 (1958)
31. HODGKIN, A.L.;
R.D. KEYNES Active transport of cations in giant axons from Sepia and Loligo.
J.Physiol.(London) 128: 28 (1955)

32. HODGKIN, A.L.
P. HOROWICZ
Potassium contractures in single muscle fibres.
J.Physiol.(London) 153: 386 (1960)
33. HOFFMANN, P.C.;
G.T. OKITA
Penetration of ATP into the myocardium.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.)
119: 573 (1965)
34. HÖLSCHER, B.;
Th. GÜNTHER
Das Verhalten von Phosphokreatin, Adeninnucleotiden, Orthophosphat, Glykogen und Milchsäure im Herzmuskel bei verschiedenen Formen des Herzstillstandes.
Thoraxchir. 9: 421 (1961)
35. ISSELHARD, W.
Maßnahmen zur Verbesserung der Erholung des Herzens nach Anaerobiose.
Langenbecks Arch.klin.Chir.
319: 665 (1967)
36. ISSELHARD, W.
Das Verhalten des Energiestoffwechsels im Warmblüterherzen bei künstlichem Herzstillstand.
Pflügers Arch.ges.Physiol.
271: 347 (1960)
37. ISSELHARD, W.;
H. MERGUET;
J. AENGENVDOORT
Vergleich des Stoffwechsels bei verschiedenen Methoden des künstlichen Herzstillstandes.
Pflügers Arch.ges.Physiol.
286: 336 (1965)
38. ISSELHARD, W.;
H. NEUHOF;
D. SCHMERBAUCH;
W. BERGHOFF
Stoffwechselerholung des Herzens in situ nach Anaerobiose.
Pflügers Arch.ges.Physiol.
283: R 43 (1965)
39. ISSELHARD, W. et al.
Stoffwechsel des Kaninchenherzens in situ während Asphyxie und in der postasphyktischen Erholung.
Pflügers Arch.ges.Physiol.
316: 164 (1970)

40. ISSELHARD, W.;
W. BERGHOFF;
H.W. SCHÜLER;
C. APOSTOLOPOULOS
Temperaturabhängigkeit der
Änderungen im Stoffwechselstatus
des künstlich stillgelegten, an-
aeroben Herzens.
Z.ges.exp.Med. 145: 30 (1968)
41. ISSELHARD, W.;
D.H. HINZEN;
E. GEPPERT;
W. MÄURER
Beeinflussung des post-asphykti-
schen Wiederaufbaues der Adenin-
nucleotide in Kaninchenherzen in
vivo durch Substratangebot.
Pflügers Arch.ges.Physiol.
320: 195 (1970)
42. JENNINGS, R.B. et al.
Electrolyte alteration in acute
myocardial ischemic injury.
Circ.Res. 14: 260 (1964)
43. KAMMERMEIER, H.
Verhalten von Adennucleotiden
und Kreatinphosphat im Herzmuskel
bei funktioneller Erholung nach
länger dauernder Asphyxie.
Verh.Dt.Ges.Kreisf.-Forschg.
30: 206 (1964)
44. KAROW, A.M.;
W.R. WEBB;
J.E. STAPP
Preservation of heart by freezing.
Arch.Surg.(Chicago) 91: 572 (1965)
45. KEYNES, R.D.;
R.C. SWAN
Effect of external sodium concen-
tration on the sodium-flux in
frog skeletal muscle.
J.Physiol.(London) 147: 591 (1959)
46. KLEIN, P.
Med. Dissertation
München 1974
47. KÜBLER, W.;
P.G. SPIEKERMANN
Die Wiederbelebenszeit des Her-
zens.
Dt.Med.Wschr. 95: 1279 (1970)
48. KÜBLER, W.
Nutzbare Ischämiedauer des Herzens
in Abhängigkeit von der energeti-
schen Ausgangslage des Myocards,
der Kardioplegieform und der Tem-
peratur.
Langenbecks Arch.klin.Chir.
319: 648 (1967)

49. LAMPRECHT, W.;
G. MICHAL; S. NÄGLE
Der Stoffwechsel des hypoxischen
und anoxischen Herzmuskels.
Klin.Wschr. 39: 358 (1961)
50. LANGER, G.D.;
A.J. BRADY
Potassium in dog ventricular muscle: Kinetic studies of distribution and effects of varying frequency on contraction and potassium concentration of perfusate.
Circ.Res. 18: 164 (1966)
51. LARGIADER, F.;
W.G. MANAX; G.W. LYONS;
R.C. LILLEHEI
In vitro preservation of canine heart and lung.
Arch.Surg.(Chicago) 91: 801 (1965)
52. LEUTHARD, F.
Lehrbuch der physiologischen Chemie. 14. Aufl.
Berlin: de Gruyter 1959
53. LILLEHEI, R.C.;
W.G. MANAX;
J.H. BLOCH et al.
In vitro preservation of whole organs by hypothermia and hyperbaric oxygenation.
Cryobiology 1: 181 (1964)
54. LOWER, R.R.;
R.C. STOFER;
E.J. HURLEY et al.
Successful homotransplantation of canine heart after anoxic preservation for seven hours.
Amer.J.Surg. 104: 302 (1962)
55. LOWER, R.R.;
E. DONG; N.E. SHUMWAY
Suppression of rejection crisis in the cardiac homograft.
Ann.Thorax.Surg. 1: 645 (1965)
56. MAIZELS, M.
Factors in the active transport of cations.
J.Physiol.(London) 112: 59 (1951)
57. MANAX, W.G.;
J.H. BLOCH;
Z. EYAL et al.
Hypothermia and hyperbaria: simple method for whole organ preservation.
JAMA 192: 755 (1965)

58. MELROSE, D.G.;
B. DREYER;
H.H. BENTALL;
J.B.E. BAKER
Elective cardiac arrest.

Lancet 2: 21 (1955)
59. MENDLER, N.;
S. HAGL; F. SEBENING;
K.-P. THEOBALD
Metabolite des Energiestoffwechsels im paradiotisch perfundierten Rattenherzen während und nach Kardioplegie durch Ischämie, Kaliumchlorid und Kalium-Magnesium-Aspartat.

Arzneim.Forschg.22: 909 (1972)
60. MENDLER, N.;
S. HAGL; F. SEBENING;
K.-P. THEOBALD
Myocardial energy metabolism and elective changes during preservation and recovery.

Europ.Surg.Res. 3: 242 (1971)
61. MERRICK, A.W.
Potassium and its effect on glyco-
gen in the dog heart.

Circ.Res. 9: 1 (1961)
62. MERYMAN, H.T.
Modified model for mechanism of
freezing injury in erythrocytes.

Nature (London) 218: 333 (1968)
63. NAKAE, S.;
W.R. WEBB;
K.E. SALYER et al.
Extended survival of normothermic
anoxic heart with metabolic in-
hibitors.

Ann.Thorac.Surg. 3: 37 (1967)
64. NIEDERGERKE, R.
The potassium chloride contracture
of the heart and its modification
by calcium.

J.Physiol.(London) 134: 584.(1956)
65. PENROD, K.E.
Cardiac oxygenation during severe
hypothermia in dog.

Amer.J.Physiol. 164: 79 (1951)
66. PITZELE, S.;
E.J. CHARRETTE;
A.R. DOBELL et al.
Method and apparatus for function-
al evaluation of isolated hearts.

Surgery 64: 308 (1968)

76. WEBB, W.R.;
R.P. DODDS;
M.O. UNAL et al.
Suspended animation of heart with metabolic inhibitors; effect of magnesium sulfate on fluoride and adrenochrome in rats.
Ann.Surg. 164: 343 (1966)
77. WEBB, W.R.
Cardiac preservation. Current methods.
Cryobiology 5: 423 (1969)
78. WHEELER, K.P.;
R. WHITTAM
Some properties of a kidney adenosine triphosphatase relevant to active cation transport.
Biochem.J. 85: 495 (1962)
79. WILBRANDT, W.
Aktiver Transport durch Grenzfläche.
Klin.Wschr. 41: 138 (1963)
80. WILLIS, J.S.
Cold resistance of Na-K-ATPase of renal cortex of the hamster, a hibernating mammal.
Amer.J.Physiol. 217: 321 (1969)
81. WOLLENBERGER, A.;
O. RISTAU;
G. SCHOFFA
Eine einfache Technik der extrem schnellen Abkühlung größerer Gewebstücke.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 270: 399 (1960)
82. WOODBURY, J.W.
Cellular electrophysiology of the heart.
in: Handbook of Physiology. Section 2, Circulation, Vol. 1.
Wsch.D.C.; Amer.Physiol.Soc. 1962
83. YOUNG, W.G. et al.
A method for controlled cardiac arrest as an adjunct to open heart surgery.
J.Thorac.Surg. 32: 604 (1956)

F. L E B E N S L A U F

Geboren:	10.9.1941 in Latakia/Syrien
Eltern:	Hauptmann d.A. Emu Ghussen Farida Ghussen, geb. Fayad
Herbst 1947 - 1959/1960:	Amerikanische Schule in Latakia
Abschluß:	Abitur
1960 - 1964:	Militärdienst
1965:	Sprachenschule in München
1966/1967:	Studienkolleg in München
Sommersemester 1968:	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universi- tät in München
Wintersemester 1970/1971:	Physikum
Frühjahr 1974:	Staatsexamen
Eheschließung:	3.9.1971 mit Mechthild Ghussen, geb. von Heinemann

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. F. Sebening danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine Anregungen und Hinweise.

Bei Herrn Dr. N. Mandler bedanke ich mich für seine ständige Unterstützung im Verlaufe der Arbeit.

Für die Durchführung der biochemischen Bestimmungen danke ich Frau E. Denkert und Frau H. Theis.

Herrn Professor Dr. W. Klinner danke ich für die Möglichkeit, an der Abteilung für Herzchirurgie arbeiten zu können.

Herrn Schiedsmann, Herrn Vorsitzenden Hr. V. Herrmann habe ich
beizeiten für die Überlassung des Hauses und seine Veranlagungen
mit Dank.

Für Herrn Dr. H. Herrmann habe ich mich für seine ständige
Zustimmung bedankt.

Für die Überlassung des Hauses habe ich mich bedankt.
Für die Überlassung des Hauses habe ich mich bedankt.

Herrn Schiedsmann Hr. Dr. H. Herrmann habe ich mich bedankt.
Für die Überlassung des Hauses habe ich mich bedankt.

